

OPINOX (olanzapina)

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

2,5 mg, 5 mg, 10 mg

Opinox®
olanzapina

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

olanzapina	2,5 mg	5,0 mg	10,0 mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido
(lactose monoidratada, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânia, macrogol e talco)			

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

OPINOX é indicado para o tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e outras psicoses, nas quais sintomas positivos (ex.: delírios, alucinações, alterações de pensamento, hostilidade e desconfiança) e/ou sintomas negativos (ex.: afeto diminuído, isolamento emocional e social, pobreza de linguagem) são proeminentes. OPINOX alivia também os sintomas afetivos secundários, comumente associados com esquizofrenia e transtornos relacionados. É eficaz na manutenção da melhora clínica durante o tratamento contínuo nos pacientes que responderam ao tratamento inicial.

OPINOX é indicado, em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato, para o tratamento de episódios de mania aguda ou mistos do transtorno bipolar, com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida. Este medicamento é indicado para prolongar o tempo de eutimia e reduzir as taxas de recorrência dos episódios de mania, mistos ou depressivos no transtorno bipolar.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Esquizofrenia

A eficácia da olanzapina oral no tratamento da esquizofrenia foi estabelecida em 2 estudos controlados de curto prazo (6 semanas) de pacientes internados que reuniam os critérios do DSM III-R (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) para esquizofrenia. Em 1 dos 2 estudos, o medicamento comparador em um dos braços foi o haloperidol, mas no estudo não foram comparadas todas as doses clinicamente relevantes para ambos.

Vários instrumentos foram usados para avaliar os sinais e sintomas psiquiátricos nesses estudos, entre eles a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS), um inventário com múltiplos itens de psicopatologia geral, usado tradicionalmente para avaliar os efeitos do tratamento na esquizofrenia. O fator de psicose da BPRS (desorganização conceitual, comportamento alucinatório, desconfiança e alteração do conteúdo do pensamento) é considerado um instrumento particularmente útil para avaliar os pacientes esquizofrênicos. Uma segunda avaliação tradicional, a Impressão Clínica Global (CGI), reflete a impressão de um observador hábil, completamente familiarizado com manifestações de esquizofrenia, sobre o estado clínico geral do paciente. Além disso, mais duas escalas foram empregadas; estas incluíram a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), na qual estão enquadrados os 18 itens da BPRS e a Escala para Avaliação dos Sintomas Negativos (SANS). Os resumos de estudos clínicos apresentados abaixo focam nos seguintes parâmetros: PANSS total e/ou BPRS total; fator de psicose na BPRS; subescala negativa da PANSS ou SANS e gravidade da CGI. Os resultados dos estudos são os seguintes:

(1) Em um estudo clínico, placebo-controlado, de 6 semanas (N = 149) envolvendo duas doses fixas de 1 e 10 mg/dia de olanzapina, a olanzapina 10 mg/dia (mas não 1 mg/dia), foi superior ao placebo na PANSS total (também na BPRS total extraída), no fator de psicose da BPRS, na subescala negativa da PANSS e na gravidade da CGI.

(2) Em um estudo clínico, placebo-controlado, de 6 semanas (N = 253), envolvendo 3 intervalos de doses fixas ($5,0 \pm 2,5$ mg/dia; $10,0 \pm 2,5$ mg/dia e $15,0 \pm 2,5$ mg/dia), os grupos de dose de olanzapina mais

altos (doses médias efetivas de 12 e 16 mg/dia, respectivamente) foram superiores ao placebo no resultado da BPRS total, fator de psicose da BPRS e no resultado de gravidade da CGI. O grupo de dose mais alta de olanzapina foi superior ao placebo na SANS.

Não houve vantagem evidente para o grupo de dose alta sobre o grupo de dose média.

(3) Em um estudo de longo prazo com pacientes ambulatoriais adultos que reuniam predominantemente os critérios do DSM-IV para esquizofrenia e que permaneceram estáveis durante o tratamento aberto com a olanzapina por pelo menos 8 semanas, 326 pacientes foram randomizados para continuar com suas doses de olanzapina (intervalo de 10 a 20 mg/dia) ou com placebo. O período de acompanhamento para observar os pacientes quanto à recidiva, definida como o aumento dos sintomas positivos na BPRS ou hospitalização, foi planejado para 12 meses. Contudo, a interrupção antecipada do estudo foi devida a um excesso das recidivas com o placebo, comparado às recidivas com a olanzapina. A olanzapina foi superior ao placebo no período para recidiva, o principal desfecho clínico avaliado neste estudo. Portanto, a olanzapina foi mais efetiva que o placebo na manutenção da eficácia em pacientes estabilizados por aproximadamente 8 semanas e seguidos por um período de observação de até 8 meses.

O exame dos grupos de população (raça e sexo) não revelou qualquer resposta diferencial com base nesses subgrupos.

Mania (mania pura ou mista)

Monoterapia: a eficácia da olanzapina oral no tratamento dos episódios maníacos agudos ou mistos foi estabelecida em dois estudos de curto prazo, placebo-controlados (um de 3 semanas e um de 4 semanas) em pacientes que reuniram os critérios para Transtorno Bipolar tipo I com episódios maníacos ou mistos. Estes estudos incluíram pacientes com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem ciclagem rápida.

O instrumento primário usado para avaliar os sintomas maníacos nesses estudos foi a Escala de Mania Young (Y-MRS), uma escala de 11 itens preenchida pelo médico, tradicionalmente usada para avaliar o grau de sintomatologia maníaca (irritabilidade, comportamento agressivo/disruptivo, sono, elevação do humor, fala elevada, atividade aumentada, aumento da libido, transtorno da fala/pensamento, conteúdo de pensamento, aparência e discernimento). O principal desfecho clínico destes estudos foi a redução da pontuação da Y-MRS ao longo dos estudos. Os resultados desses estudos são os seguintes:

(1) No estudo placebo-controlado de 3 semanas (N = 67) que envolveu um intervalo de dose de olanzapina (5-20 mg/dia, iniciando com 10 mg/dia), a olanzapina foi superior ao placebo na redução da pontuação total da Y-MRS.

(2) Em um estudo placebo-controlado de 4 semanas (N = 115) que envolveu um intervalo de dose de olanzapina (5-20 mg/dia, iniciando a 15 mg/dia), a olanzapina foi superior ao placebo na redução da pontuação total da Y-MRS.

(3) Em outro estudo, 361 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-IV para mania ou episódio misto de transtorno bipolar e que apresentaram, resposta clínica à olanzapina de 5 a 20 mg/dia na fase inicial aberta do tratamento (duração média aproximada de duas semanas), foram randomizados para continuar o tratamento com olanzapina na mesma dose (N = 225) ou para realizar o tratamento com placebo (N = 136), com o objetivo de observar as taxas de recaída dos pacientes.

Na fase duplo-cega do estudo, aproximadamente 50% dos pacientes do grupo recebendo olanzapina interromperam o tratamento até o 59º dia e 50% dos pacientes tratados com placebo interromperam o tratamento até o 23º dia. As respostas durante a fase aberta foram definidas como uma diminuição da pontuação total da escala Y-MRS \leq 12 e da escala HAM-D 21 \leq 8. As recaídas durante a fase duplo-cega foram definidas como um aumento da pontuação das escalas Y-MRS ou HAM-D 21 \geq 15, ou ocorrendo hospitalização em caso de mania ou depressão. Na fase randomizada, os pacientes que continuaram recebendo olanzapina apresentaram um significativo aumento no tempo do aparecimento de uma recaída.

Terapia em combinação com lítio e valproato: a eficácia do uso de olanzapina oral concomitantemente com lítio ou valproato no tratamento dos episódios maníacos agudos foi estabelecida em dois estudos controlados em pacientes que reuniram os critérios do DSM-IV para Transtorno Bipolar tipo I com episódios maníacos ou mistos. Esses estudos incluíram pacientes com ou sem sintomas psicóticos e com ou sem curso de ciclagem rápida. Os resultados desses estudos são os seguintes:

(1) Em um estudo de combinação, placebo-controlado de 6 semanas, 175 pacientes ambulatoriais sob tratamento com lítio ou valproato, inadequadamente controlados com relação aos sintomas maníacos ou mistos, foram randomizados para receber olanzapina ou placebo, em combinação com sua terapia original. A olanzapina (em um intervalo de dose de 5-20 mg/dia, iniciando a 10 mg/dia) combinada com lítio ou valproato (em um intervalo terapêutico de 0,6 mEq/L a 1,2 mEq/L ou 50 mcg/mL a 125 mcg/mL, respectivamente) foi superior ao lítio ou valproato isolados na redução da pontuação total da Y-MRS.

(2) Em um segundo estudo de combinação, placebo-controlado de 6 semanas, 169 pacientes ambulatoriais sob tratamento com lítio ou valproato, inadequadamente controlados com relação aos sintomas maníacos ou mistos (Y-MRS ≥ 16), foram randomizados para receber olanzapina ou placebo, em combinação com suas terapias originais. A olanzapina (em um intervalo de dose de 5-20 mg/dia, iniciando a 10 mg/dia) combinada com lítio ou valproato (em um intervalo terapêutico de 6,0 mEq/L a 1,2 mEq/L ou 50 mcg/mL a 125 mcg/mL, respectivamente) foi superior ao lítio ou valproato isolados na redução da pontuação total da Y-MRS.

Prevenção de recorrência no transtorno bipolar

A eficácia e segurança da olanzapina na prevenção da recorrência no transtorno bipolar foram investigadas em quatro estudos randomizados, duplo-cegos e controlados. Em cada estudo, a olanzapina foi administrada por via oral, na forma de comprimidos ou cápsulas, em dose de 5 a 20 mg/dia. As doses de lítio (300 a 1.800 mg/dia) e de valproato (500 a 2.500 mg/dia) foram ajustadas para manter níveis terapêuticos plasmáticos seguros.

O primeiro estudo procurou estabelecer a não inferioridade da olanzapina *versus* lítio em termos de incidência da recorrência sintomática para pacientes em remissão sintomática de mania e depressão.

Pela definição de recorrência (incluindo hospitalização), os pacientes tratados com olanzapina tiveram uma incidência estatisticamente inferior de recorrência bipolar (31,3% *versus* 42,5%; $p = 0,02$) e de recorrência de mania (13,8% *versus* 26,6%; $p = 0,001$), quando comparado aos pacientes tratados com lítio. Os pacientes tratados com olanzapina também demonstraram um período estatisticamente mais longo até a recorrência de transtorno bipolar ou mania do que os pacientes tratados com lítio. Além disso, a olanzapina foi tão eficaz quanto o lítio em prolongar o período de uma recorrência depressiva. A taxa de recorrência e o período até sua ocorrência foram estatisticamente mais favoráveis para os pacientes tratados com olanzapina do que para os pacientes tratados com lítio.

O segundo estudo, de 47 semanas, procurou estabelecer a superioridade da olanzapina *versus* placebo em termos do tempo até a recorrência sintomática para pacientes em remissão sintomática de mania e depressão. Esse estudo mostrou que o tempo até uma recorrência para mania ou depressão foi estatisticamente maior para a olanzapina do que para o placebo (174 dias para olanzapina e 22 dias para placebo). Os pacientes tratados com olanzapina tiveram taxas estatisticamente menores de recorrência para mania (16,4%) quando comparada ao placebo (41,2%), e para depressão (34,7% para olanzapina *versus* 47,8% para o placebo).

O terceiro estudo procurou estabelecer a superioridade da olanzapina mais um estabilizador do humor (lítio ou valproato) *versus* placebo mais um estabilizador do humor em termos do tempo até a recorrência sindrômica para pacientes em remissão sindrômica de mania e depressão. Para as análises usando a definição comum de recorrência sintomática, a incidência de recorrência de mania isolada foi estatisticamente menor para o grupo de tratamento com olanzapina mais estabilizador do humor do que para o grupo de tratamento com placebo mais estabilizador do humor. Esses dados demonstram a utilidade da olanzapina não apenas como monoterapia, mas também em combinação com lítio ou valproato, para tratamento de prevenção da recorrência no transtorno bipolar. O quarto estudo, duplo-cego, randomizado, de 47 semanas, comparou a olanzapina ao divalproato. Nesse estudo, a olanzapina mostrou-se estatisticamente mais eficaz que o divalproato em reduzir a sintomatologia maníaca ($p = 0,002$). Além disso, o tempo até a remissão sintomática de mania foi significativamente menor para a olanzapina que para o divalproato (14 dias para a olanzapina e 62 dias para o divalproato; $p = 0,047$).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: a olanzapina é uma droga antipsicótica atípica que pertence à classe das tienobenzodiazepinas. A designação química é 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepina.

A fórmula molecular da olanzapina é $C_{17}H_{20}N_4S$ e tem um peso molecular de 312,44. Apresenta-se como um sólido cristalino amarelo, que é praticamente insolúvel em água.

Propriedades Farmacológicas

Farmacodinâmica: a olanzapina é uma droga antipsicótica com um perfil farmacológico amplo, através da ação em vários sistemas de receptores. Em estudos pré-clínicos, a olanzapina demonstrou afinidade pelos receptores de serotonina 5HT_{2A/C}, 5HT₃, 5HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; muscarínicos M₁₋₅; α_1 -adrenérgico e histamina H₁.

Os estudos de comportamento em animais dos efeitos da olanzapina indicaram antagonismo aos receptores 5HT, dopaminérgicos e colinérgicos, consistente com o perfil de ligação a esses receptores. A olanzapina demonstrou maior afinidade *in vitro* ao receptor da serotonina 5HT2, bem como maior atividade *in vivo*, comparada à afinidade e atividade para o receptor da dopamina D₂. Os estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos (A10), enquanto demonstrou pouco efeito sobre as vias estriatais (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu uma resposta condicionada de aversão, que é um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, que é um efeito indicativo de efeitos motores adversos. Ao contrário de outras drogas antipsicóticas, a olanzapina aumenta a resposta em um teste “ansiolítico”.

Em dois de dois estudos controlados com placebo e em dois de três estudos controlados comparativos, com mais de 2900 pacientes esquizofrênicos apresentando sintomas positivos e negativos, a olanzapina foi associada a melhorias significativamente maiores, tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Farmacocinética: a olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo concentrações plasmáticas máximas dentro de 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelo alimento. As concentrações plasmáticas de olanzapina foram lineares e proporcionais à dose em estudos clínicos nas doses de 1 a 20 mg.

A olanzapina é metabolizada no fígado pelas vias conjugativa e oxidativa. O maior metabólito circulante é o 10-N-glucuronida, que em teoria não ultrapassa a barreira hematoencefálica. As isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 do citocromo P450 contribuem para a formação dos metabólitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menor atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina original.

Embora o tabagismo, sexo e a idade possam afetar o *clearance* e a meia-vida da olanzapina, a magnitude do impacto desses fatores isolados é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos. A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi cerca de 93% em uma faixa de concentração de 7 a 1.000 ng/mL. A olanzapina está ligada predominantemente à albumina e à α 1-glicoproteína ácida.

Após administração oral a indivíduos saudáveis, a meia-vida média de eliminação da olanzapina foi de 33 horas (21 a 54 h para o 5º a 95º percentil) e o *clearance* plasmático médio foi de 26 L/h (12 a 47 L/h para o 5º a 95º percentil). A farmacocinética da olanzapina variou em função do tabagismo, da idade e do sexo, conforme apresentado na tabela a seguir:

Características do paciente	Meia-vida (horas)	Clearance plasmático (L/h)
Não fumante	38,6	18,6
Fumante	30,4	27,7
Mulheres	36,7	18,9
Homens	32,3	27,3
Idosos (65 anos ou mais)	51,8	17,5
Não idosos	33,8	18,2

Não houve diferença significante na meia-vida média de eliminação ou no *clearance* da olanzapina entre pacientes com insuficiência renal grave, comparando-se aos pacientes com função renal normal. Aproximadamente 57% da olanzapina marcada radioativamente é excretada na urina, principalmente como metabólitos.

Indivíduos fumantes com disfunção hepática leve apresentaram diminuição do *clearance* comparado aos indivíduos não fumantes sem disfunção hepática.

Em um estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças entre os parâmetros farmacocinéticos da olanzapina entre as três populações. O estado da isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 não afeta o metabolismo da olanzapina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado nos pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer ingrediente do produto.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Síndrome neuroléptica maligna (SNM): a SNM é um conjunto de sintomas complexos e potencialmente fatais, associada com medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina. As manifestações clínicas da SNM são: hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de

instabilidade autonômica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e arritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir: elevação da creatinofosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. As manifestações clínicas de SNM ou presença inexplicada de febre alta sem manifestações clínicas de SNM requerem a descontinuação de todas as drogas antipsicóticas, incluindo a olanzapina.

Discinesia tardia: em estudos comparativos com haloperidol de mais de 6 semanas, a olanzapina foi associada com uma incidência menor, mas estatisticamente significante, de discinesia proveniente do tratamento. Contudo, porque o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição em longo prazo às medicações antipsicóticas, deve-se considerar a redução da dose ou a interrupção da droga se sinais ou sintomas de discinesia tardia aparecerem em um paciente. Esses sintomas podem piorar temporariamente, ou mesmo aparecerem após a interrupção do tratamento.

Provas de função hepática: ocasionalmente, têm sido observadas, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas e transitórias das transaminases hepáticas TGP e TGO. Raros casos de hepatite foram relatados no período pós-comercialização. Nesse período, casos muito raros de insuficiência hepática mista ou colestática foram relatados.

Convulsões: a olanzapina deve ser usada cuidadosamente em pacientes com histórico de convulsões ou que estão sujeitos a fatores que possam diminuir o limiar convulsivo. Convulsões foram raramente relatadas em tais pacientes, quando tratados com olanzapina.

Atividade anticolinérgica: a experiência durante os estudos clínicos revelou uma baixa incidência de eventos anticolinérgicos. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em pacientes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a pacientes com hipertrofia prostática, íleo paralítico, glaucoma de ângulo estreito ou condições relacionadas.

Antagonismo dopaminérgico: a olanzapina exibe antagonismo à dopamina *in vitro*, e, em teoria, pode antagonizar os efeitos da levodopa e dos agonistas da dopamina, assim como outras drogas antipsicóticas.

Atividade geral no sistema nervoso central (SNC): devido aos efeitos primários da olanzapina serem no SNC, deve-se tomar cuidado adicional quando for administrada em combinação com outras drogas que atuem centralmente, incluindo o álcool.

Efeitos cardiovasculares: as comparações entre os grupos olanzapina/placebo, provenientes dos resultados agrupados de estudos clínicos placebo-controlados, revelaram que não há diferenças estatisticamente significantes na proporção de pacientes recebendo olanzapina/placebo que apresentaram alterações potencialmente importantes nos parâmetros do eletrocardiograma (ECG), incluindo os intervalos QT, QT_C (correção Fridericia) e PR. O uso de olanzapina foi associado a um aumento médio na frequência cardíaca (adulto: mais de 2,4 batimentos por minuto, comparado com nenhuma alteração entre os pacientes que utilizaram placebo). Esta pequena tendência à taquicardia pode estar relacionada ao potencial da olanzapina em induzir alterações ortostáticas.

Hipotensão ortostática: a olanzapina pode induzir hipotensão ortostática associada com vertigem, taquicardia, bradicardia e em alguns pacientes, síncope, especialmente durante o período inicial de titulação da dose, provavelmente refletindo suas propriedades de antagonista α -1 adrenérgico. Os riscos de hipotensão ortostática e síncope podem ser minimizados ao se adotar uma terapia inicial com 5 mg de olanzapina administrada uma vez ao dia. Se ocorrer hipotensão, uma titulação mais gradual para a dose-alvo deve ser considerada.

Alterações dos lipídios: em estudos clínicos placebo-controlados, alterações indesejáveis dos lipídios foram observados em pacientes tratados com olanzapina. Elevações significantes e, às vezes, muito altas (> 500 mg/dL) nos níveis de triglicérides foram observadas com o uso da olanzapina. Aumentos médios moderados no colesterol total também foram observados com o uso da olanzapina. Portanto, recomenda-se monitoramento clínico adequado.

Mortalidade cardíaca: em um estudo retrospectivo observacional, pacientes tratados com antipsicóticos atípicos (incluindo olanzapina) ou antipsicóticos típicos tiveram um aumento similar, dose-relacionada, de morte cardíaca repentina presumida (MCR) comparado com os não usuários de antipsicóticos (aproximadamente duas vezes o risco do que para não usuários). Em dados pós-comercialização relatados com olanzapina, o evento MCR foi muito raramente relatado.

Eventos adversos cerebrovasculares (EAC), incluindo acidente vascular cerebral, em pacientes idosos com demência: eventos adversos cerebrovasculares (ex.: acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório), incluindo mortes, foram relatados em estudos com pacientes idosos com psicose associada à demência. Em estudos placebo-controlados, houve uma alta incidência de EAC em pacientes tratados com olanzapina comparados aos pacientes tratados com placebo (1,3% *versus* 0,4%, respectivamente). Todos os pacientes que apresentaram eventos cerebrovasculares tinham fatores de risco

pré-existentes conhecidos que estão relacionados com um risco elevado para os EAC (ex.: histórico de EAC ou ataque isquêmico transitório, hipertensão, tabagismo) e apresentaram condições médicas concomitantes e/ou medicamentos concomitantes tendo uma associação temporal com os EAC.

A olanzapina não está aprovada para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência.

Hiperglicemia e diabetes mellitus: em pacientes com esquizofrenia, ocorre um aumento na prevalência de diabetes. Assim como com outros antipsicóticos, alguns sintomas como hiperglicemia, diabetes, exacerbação de diabetes pré-existente, cetoacidose e coma diabético foram relatados. Recomenda-se monitoramento clínico apropriado em todos os pacientes, particularmente em pacientes diabéticos e em pacientes que apresentam fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes.

Este medicamento contém LACTOSE. Portanto, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem intolerância à lactose.

Carcinogênese, mutagênese, danos à fertilidade e toxicidade animal: baseando-se nos resultados de estudos em ratos e camundongos, conclui-se que a olanzapina não é carcinogênica. Achados significantes em estudos de oncogenicidade foram limitados a um aumento na incidência de adenocarcinomas mamários em ratas e fêmeas de camundongo. Esse é um achado comum em roedores tratados com agentes que aumentam a secreção de prolactina e não tem significância direta para humanos.

A olanzapina não foi mutagênica em uma extensa bateria de testes padrão, que incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

Nos estudos em animais, a olanzapina não apresentou efeitos teratogênicos. A sedação afetou o desempenho no acasalamento dos ratos machos. Os ciclos estrais foram afetados com doses de 1,1 mg/Kg (3 vezes a dose máxima humana) e os parâmetros de reprodução foram influenciados em ratos que receberam 3 mg/Kg (9 vezes a dose máxima humana). Na ninhada de ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da prole.

Em estudos animais com olanzapina, os principais achados hematológicos foram citopenias periféricas reversíveis em cães que receberam altas doses de olanzapina (24 a 30 vezes a dose diária máxima humana), diminuições dose-relacionadas nos linfócitos e neutrófilos em camundongos e linfopenia secundária a um estado nutricional comprometido em ratos. Poucos cães tratados com doses 24 a 30 vezes a dose diária máxima humana desenvolveram neutropenia reversível ou anemia hemolítica reversível entre 1 e 10 meses de tratamento. Efeitos nos parâmetros hematológicos em cada espécie envolveram células sanguíneas circulantes e nenhuma evidência de citotoxicidade da medula óssea foi encontrada em todas as espécies estudadas.

Gravidez: não há estudos adequados e bem controlados com olanzapina em mulheres grávidas. As pacientes devem ser avisadas para notificarem seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem engravidar durante o tratamento com olanzapina. Dado que a experiência em humanos é limitada, esta droga deve ser usada na gravidez somente se os benefícios possíveis justificarem os riscos potenciais para o feto.

Lactação: em um estudo em mulheres saudáveis, lactantes, a olanzapina foi excretada no leite materno. A média de exposição infantil (mg/Kg) no estado de equilíbrio foi estimada ser 1,8% da dose materna de olanzapina (mg/Kg). As pacientes devem ser aconselhadas a não amamentarem no caso de estarem recebendo olanzapina.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas: devido ao fato de a olanzapina poder causar sonolência, os pacientes devem ser alertados quando operarem máquinas, incluindo veículos motorizados, enquanto estiverem em tratamento com olanzapina.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso em idosos e outros grupos de risco

Pacientes com acometimento hepático de diversas naturezas: devem ser tomadas precauções em pacientes com TGP e/ou TGO elevadas, em pacientes com sinais e sintomas de insuficiência hepática, em

pacientes com doenças pré-existentes associadas com reserva funcional hepática limitada e em pacientes que estejam sendo tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. No caso de elevação da TGP e/ou TGO durante o tratamento, é necessário acompanhamento cuidadoso e deve-se considerar a redução da dose.

Pacientes com acometimento hematológico de diversas naturezas: como com outras drogas antipsicóticas, deve-se tomar cuidado quando usar olanzapina nos seguintes tipos de pacientes:

- em pacientes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos;
- em pacientes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por drogas;
- em pacientes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, radioterapia ou quimioterapia e
- em pacientes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa.

Uso geriátrico: dos 2.500 pacientes que participaram dos estudos clínicos com olanzapina pré-commercialização, 11% (263) tinham idade de 65 anos ou mais. Em pacientes esquizofrênicos, não há indícios de diferença de tolerabilidade à olanzapina entre pacientes idosos e jovens. Os pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com olanzapina têm um risco aumentado de morte quando comparado com o placebo. Em um estudo clínico placebo-controlado com pacientes com psicose relacionada à demência, houve uma maior incidência de eventos adversos cerebrovasculares (ex.: acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório) nos pacientes tratados com olanzapina comparado com os pacientes tratados com placebo. A olanzapina não está aprovada para o tratamento de pacientes com psicose relacionada à demência. Também, na presença de fatores que possam diminuir o *clearance* farmacocinético ou aumentar a resposta farmacodinâmica à olanzapina, deve-se levar em consideração uma dose inicial mais baixa para os pacientes idosos.

Segurança em pacientes idosos com psicose associada à demência: em pacientes idosos, com psicose associada à demência, não foi estabelecida a eficácia da olanzapina. Em estudos clínicos placebo-controlados em pacientes idosos com psicose associada à demência, a incidência de morte foi significativamente maior nos pacientes tratados com a olanzapina em comparação com os pacientes tratados com placebo (3,5% *versus* 1,5%, respectivamente). Os fatores de risco que podem predispor ao aumento da mortalidade nestes pacientes, quando tratados com olanzapina, incluem: faixa etária ≥ 80 anos, sedação, uso concomitante de benzodiazepínicos ou presença de condições respiratórias (ex.: pneumonia, com ou sem aspiração).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de interação de outras drogas sobre a olanzapina: o metabolismo da olanzapina pode ser afetado pelos inibidores ou indutores das isoenzimas do citocromo P450, especificamente a atividade do CYP1A2. O *clearance* da olanzapina foi aumentado pelo tabagismo e coadministração de carbamazepina. Tabagismo e carbamazepina induzem a atividade do CYP1A2. Inibidores da atividade do CYP1A2 podem diminuir o *clearance* da olanzapina. A olanzapina não é um potente inibidor da atividade do CYP1A2. A farmacocinética da teofilina, uma droga principalmente metabolizada pelo CYP1A2, não é alterada pela olanzapina.

Também foram estudados os efeitos de drogas que provavelmente alterariam a absorção da olanzapina oral.

Doses únicas de um antiácido contendo alumínio e magnésio ou cimetidina não afetaram a biodisponibilidade oral da olanzapina. Porém, a administração concomitante de carvão ativado reduziu a biodisponibilidade oral da olanzapina de 50 a 60%.

A fluoxetina (dose única de 60 mg ou 60 mg diárias por 8 dias) causa um aumento médio de 16% na concentração máxima de olanzapina e uma diminuição média de 16% no *clearance* de olanzapina. A magnitude do impacto deste fator é pequena em relação à variabilidade entre os indivíduos e, portanto, a alteração da dose não é rotineiramente recomendada.

A fluvoxamina, um inibidor do CYP1A2, diminui o *clearance* de olanzapina. Isto resulta num aumento médio na $C_{máx}$ da olanzapina, após a fluvoxamina, em 54% das mulheres não fumantes e em 77% de homens fumantes. O aumento médio na AUC da olanzapina é 52% e 108%, respectivamente. Doses menores de olanzapina devem ser consideradas em pacientes recebendo tratamento concomitante com fluvoxamina.

Potencial de interação da olanzapina sobre outras drogas: em estudos clínicos com doses únicas de olanzapina, não foi evidente a inibição do metabolismo de imipramina ou seu metabólito desipramina (CYP2D6, CYP3A, CYP1A2), varfarina (CYP2C19), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e

CYP2C19). A olanzapina também não mostrou interação quando coadministrada com lítio ou com biperideno.

Em estudos *in vitro* com microssomos hepáticos humanos, a olanzapina demonstrou pequeno potencial de inibir as isoenzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A.

Estudos *in vitro* usando microssomos hepáticos humanos mostraram que a olanzapina tem pequeno potencial de inibir a glucuronidação do valproato, que é sua maior via de metabolização. Além disso, o valproato mostrou ter pouco efeito no metabolismo da olanzapina *in vitro*. A administração diária e concomitante *in vivo* de 10 mg de olanzapina e valproato por 2 semanas não afetou a concentração de valproato no plasma. Portanto, a administração concomitante de olanzapina e valproato não requer ajuste na dose de valproato.

A absorção da olanzapina não é afetada por alimentos.

As concentrações de equilíbrio de olanzapina não têm efeito na farmacocinética do etanol. No entanto, podem ocorrer efeitos farmacológicos aditivos, tal como aumento de sedação, quando o etanol é ingerido junto com a olanzapina.

A olanzapina tem atividade antagonista α -1 adrenérgica. Deve-se ter cautela em pacientes que recebem tratamento com medicamentos que podem diminuir a pressão arterial por outros mecanismos que não o antagonismo α -1 adrenérgico.

O paciente deve ser aconselhado a informar seu médico caso esteja utilizando, planeja utilizar ou parou de utilizar um medicamento com ou sem prescrição médica, incluindo fitoterápicos, uma vez que existe potencial de interação.

Nenhum estudo clínico foi conduzido para avaliar possíveis interações entre olanzapina e testes laboratoriais e não laboratoriais. Não há conhecimento de interações entre olanzapina e testes laboratoriais e não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OPINOX deve ser mantido em temperatura ambiente (15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de:

OPINOX de 2,5 mg: comprimidos revestidos de coloração branca, circular, biconvexo e liso.

OPINOX de 5 mg e 10 mg: comprimidos revestidos de coloração branca, circular, com vinco em uma das faces e liso na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OPINOX deve ser administrado por via oral e pode ser tomado independentemente das refeições.

Esquizofrenia e transtornos relacionados em adultos: a dose inicial recomendada de OPINOX é de 10 mg administrada uma vez ao dia, independentemente das refeições, já que a absorção não é afetada pelo alimento. A dose diária deve ser ajustada de acordo com a evolução clínica, dentro da faixa de 5 a 20 mg diários. O aumento de dose acima da dose diária de rotina de 10 mg só é recomendado após avaliação clínica apropriada.

Mania aguda associada ao transtorno bipolar em adultos: a dose inicial recomendada de OPINOX é de 15 mg administrada uma vez ao dia em monoterapia, ou de 10 mg administrada uma vez ao dia em terapia de combinação com lítio ou valproato, independentemente das refeições, já que a absorção não é afetada pelo alimento. A dose diária deve ser ajustada de acordo com a evolução clínica, dentro da faixa de 5 a 20 mg diários. O aumento de dose acima da dose diária sugerida só é recomendado após avaliação clínica apropriada e geralmente deve ocorrer em intervalos não inferiores a 24 horas.

Prevenção de recorrência do transtorno bipolar em adultos: pacientes que já estavam recebendo olanzapina para tratamento de mania aguda, devem inicialmente continuar o tratamento com mesma dose, para a manutenção do tratamento de transtorno bipolar. A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia para os pacientes que já estão em remissão. A dose diária pode ser subsequentemente ajustada com base na

condição clínica individual, dentro da variação de 5 a 20 mg/dia. OPINOX pode ser administrado independentemente das refeições, já que a absorção não é afetada pelo alimento.

Considerações gerais sobre posologia oral em populações especiais:

Dose para pacientes idosos: uma dose inicial mais baixa de 5 mg/dia pode ser considerada para pacientes idosos ou quando fatores clínicos justificarem.

Dose para pacientes com disfunção hepática ou renal: uma dose inicial de 5 mg deve ser considerada para pacientes com disfunção hepática moderada ou renal grave e aumentada somente com cautela.

Pode ser considerada uma dose inicial mais baixa em pacientes que exibem uma combinação de fatores (sexo feminino, idosos, não tabagista) que podem diminuir o metabolismo da olanzapina.

O uso de olanzapina oral em monoterapia não foi estudado em indivíduos menores de 13 anos de idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Peso

Em estudos clínicos randomizados, o ganho de peso médio foi maior em pacientes tratados com olanzapina que com placebo. Foi observado um ganho de peso clinicamente significante em todas as categorias de índice de massa corporal (IMC) basal.

Em estudos de longo prazo (de no mínimo 48 semanas) com olanzapina, tanto a magnitude de ganho de peso quanto a proporção de pacientes tratados que apresentaram ganho de peso clinicamente significante foram maiores que em estudos de curta duração. A porcentagem de pacientes que ganharam $\geq 25\%$ do peso corporal basal em exposição por longo período foi muito comum ($\geq 1/10$).

Glicemia

Nos estudos clínicos em adultos (de até 52 semanas), a olanzapina foi associada a uma alteração média maior na glicemia em relação ao placebo.

A diferença nas alterações médias entre os grupos olanzapina e placebo foi maior em pacientes com evidências de desregulação da glicemia na avaliação inicial na linha de base (incluindo aqueles pacientes diagnosticados com *diabetes mellitus* ou que apresentaram quadro sugestivo de hiperglicemia), e estes pacientes tiveram um aumento maior na HbA1c comparados ao placebo.

A proporção de pacientes que apresentaram alteração no nível da glicemia basal de normal ou limítrofe para elevado aumentou ao longo do tempo. Em uma análise dos pacientes que completaram 9-12 meses da terapia com olanzapina, a taxa de aumento da glicose sanguínea média reduziu depois de aproximadamente 6 meses.

Lipidemia

Nos estudos clínicos de até 12 semanas de duração em adultos, os pacientes tratados com olanzapina tiveram um aumento médio nos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides de jejum, comparado aos pacientes tratados com placebo. Os aumentos médios nos valores da lipidemia de jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicérides) foram maiores em pacientes com evidência de desregulação lipídica na avaliação inicial na linha de base. Com relação ao colesterol HDL de jejum, não foi observada diferença estatisticamente significante entre pacientes tratados com olanzapina e pacientes tratados com placebo.

A proporção de pacientes que apresentaram alterações no colesterol total, colesterol LDL ou triglicérides, de normal ou limítrofe para elevado, ou alterações no colesterol HDL, de normal ou limítrofe para baixo, foi maior nos estudos de longa duração (de no mínimo 48 semanas) quando comparado aos estudos de curta duração. Em uma análise dos pacientes que completaram 12 semanas de terapia, o colesterol total médio fora do jejum não aumentou mais depois de aproximadamente 4-6 meses.

Prolactina

Em um estudo clínico controlado (mais de 12 semanas), elevações na prolactina foram observadas em 30% dos pacientes tratados com olanzapina quando comparado a 10,5% de pacientes tratados com placebo. Na maioria desses pacientes, a elevação foi leve.

Em pacientes com esquizofrenia, eventos adversos relacionados a menstruação potencialmente associados com elevações¹ de prolactina foram comuns ($< 1/10$ a $\geq 1/100$), enquanto que os eventos adversos relacionados a função sexual e a mama foram incomuns ($< 1/100$ a $\geq 1/1.000$). Durante o tratamento de pacientes com outras doenças mentais², eventos adversos relacionados a função sexual potencialmente associados com elevações de prolactina foram comuns ($< 1/10$ a $\geq 1/100$), enquanto que os eventos adversos relacionados a menstruação e a mama foram incomuns ($< 1/100$ a $\geq 1/1.000$).

⁽¹⁾ Análises dos tratamentos dos eventos adversos emergentes de mais de 52 semanas de tratamento.

⁽²⁾ Depressão Bipolar, Depressão Psicótica, Transtorno de Personalidade Borderline e Mania Bipolar.

Transaminases hepáticas

Elevações transitórias e assintomáticas das transaminases hepáticas TGP e TGO foram observadas ocasionalmente.

Eosinofilia

Eosinofilia assintomática foi ocasionalmente observada.

Efeitos adversos para populações especiais:

Pacientes idosos com psicose associada à demência:

Nos estudos clínicos com pacientes idosos com psicose associada à demência, os efeitos indesejáveis muito comuns ($\geq 1/10$) relacionados ao uso da olanzapina foram marcha anormal e queda. Quanto aos efeitos indesejáveis comuns ($< 1/10$ e $\geq 1/100$) associados ao uso da olanzapina, foram incontinência urinária e pneumonia.

Pacientes com psicose induzida por droga (agonista da dopamina) associada com doença de Parkinson:

Nos estudos clínicos envolvendo pacientes com psicose induzida por droga (agonista da dopamina) associada com doença de Parkinson, a piora dos sintomas parkinsonianos foi relatada muito comumente ($> 1/10$) e com maior frequência que com o placebo. Alucinações também foram muito comumente relatadas ($> 1/10$) e com maior frequência que com o placebo. Nesses estudos, foi necessário que os pacientes estivessem estáveis à dose eficaz mais baixa de medicamentos anti-parkinsonianos (agonista da dopamina) antes do início do estudo e permanecessem com as mesmas doses e medicações anti-parkinsonianas ao longo do estudo. A olanzapina foi iniciada na dose de 2,5 mg/dia e titulada até uma dose máxima de 15 mg/dia, baseada no julgamento do investigador.

As informações a seguir resumem as reações adversas relevantes, com suas respectivas frequências, identificadas durante os estudos clínicos e/ou durante a experiência obtida após a comercialização das formas farmacêuticas de uso oral e intramuscular de olanzapina.

- Reação muito comum ($> 1/10$): ganho de peso^{1,9,10}, ganho de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal^{1,11}, hipotensão ortostática¹, sonolência² e aumento da prolactina^{1,9,10}.

Colesterol total de jejum^{1,11}: limítrofe a elevado (≥ 200 mg/dL e < 240 mg/dL a ≥ 240 mg/dL).

Triglicérides de jejum^{1,10}: limítrofe a elevado (≥ 150 mg/dL e < 200 mg/dL a ≥ 200 mg/dL).

Glicose de jejum¹: limítrofe a elevada (≥ 100 mg/dL e < 126 mg/dL a ≥ 126 mg/dL).

- Reação comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): astenia², pirexia², ganho de peso $\geq 15\%$ do peso corporal basal^{1,12}, fadiga^{2,9}, constipação², boca seca², aumento do apetite², edema periférico², artralgia², acatisia², tontura^{2,9}, aumento da TGO¹, aumento da TGP¹, aumento da fosfatase alcalina¹, glicosúria¹, aumento da γ -glutamiltransferase, aumento do ácido úrico, leucopenia¹ (incluindo neutropenia) e eosinofilia¹.

Colesterol total de jejum^{1,11}: normal a elevado (< 200 mg/dL a ≥ 240 mg/dL).

Triglicérides de jejum^{1,10}: normal a elevado (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL).

Glicose de jejum¹: normal a elevada (< 100 mg/dL a ≥ 126 mg/dL).

- Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$): reação de fotossensibilidade², bradicardia², distensão abdominal, amnésia e epistaxe.

- Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): hepatite³, hiperglicemia³, convulsões³ e erupção cutânea³.

- Reação muito rara ($\leq 1/10.000$): reações alérgicas^{3,6}, reação de descontinuação do medicamento^{3,7}, tromboembolismo venoso³ (incluindo embolismo pulmonar e trombose venosa profunda), pancreatite³, trombocitopenia³, ictericia³, coma diabético³, cetoacidose diabética^{3,4}, hipercolesterolemia^{3,8}, hipertrigliceridemia^{3,5,8}, rabdomiólise³, alopecia³, priapismo³, aumento da bilirrubina total³, incontinência urinária³, retenção urinária³ e aumento dos níveis de creatinofosfoquinase sanguínea³.

¹ Conforme avaliado pelos valores mensurados dentro da base de dados dos estudos clínicos.

² Evento adverso identificado na base de dados dos estudos clínicos.

³ Evento adverso identificado a partir de relatos espontâneos pós-comercialização.

⁴ O termo COSTART é acidose diabética.

⁵ O termo COSTART é hiperlipidemia.

⁶ Por ex.: reação anafilactoide, angioedema, prurido ou urticária.

⁷ Por ex.: diaforese, náusea ou vômito.

⁸ Níveis esporádicos de colesterol ≥ 240 mg/dL e níveis esporádicos de triglicérides ≥ 1.000 mg/dL foram muito raramente relatados.

⁹ Diferenças estatisticamente significantes entre os 3 grupos de dose foram observadas em um único estudo de 8 semanas, randomizado, duplo-cego, de dose-fixa, comparando as doses de 10, 20 e 40 mg/dia de olanzapina em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo.

¹⁰ Diferença estatisticamente significante entre grupos de dose foram observadas nas 24 semanas de dose fixada comparando 150 mg/2 semanas, 405 mg/4 semanas e 300 mg/2 semanas de embonato de olanzapina em pacientes com esquizofrenia. Para triglicerídeos, esta diferença de doses comparada foi observada para níveis normais de colesterol que aumentaram para alto nível (< 150 mg/dL a ≥ 200 mg/dL).

¹¹ Duração média de exposição de 8 semanas.

¹² Duração média de exposição de 12 semanas.

Eventos adversos observados em pacientes com mania recebendo terapia combinada com lítio ou valproato:

- Reação muito comum ($\geq 1/10$): ganho de peso, boca seca, aumento de apetite e tremores.
- Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): distúrbio da fala.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas: Os sintomas mais comumente relatados em caso de superdose com olanzapina ($\geq 10\%$ de incidência) incluem: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, vários sintomas extrapiramidais e redução do nível de consciência, variando de sedação ao coma. Outras sequelas significantes do ponto de vista médico incluem *delirium*, convulsão, possível síndrome neuroléptica maligna, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ($< 2\%$ dos casos de superdose) e parada cardiorrespiratória. Casos fatais foram descritos com superdoses agudas tão baixas quanto 450 mg de olanzapina por via oral, porém também foram relatados casos de sobrevida após uma superdose aguda de aproximadamente 2 g de olanzapina por via oral.

Tratamento: Não existe antídoto específico para olanzapina. A indução de êmese não é recomendada. Alguns procedimentos padrão podem ser indicados para o tratamento da superdose (isto é, lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado mostrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

O tratamento sintomático e a monitoração das funções orgânicas vitais devem ser instituídos de acordo com o quadro clínico, incluindo o tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e o suporte da função respiratória. Não usar adrenalina, dopamina ou outros agentes simpatomiméticos com atividade beta-agonista, pois a estimulação beta pode piorar a hipotensão.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS – 1.0181.0618

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
CNPJ 50.929.710/0001-79

Indústria Brasileira

IB150413a



Medley.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2013	0561532/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0286210/13-7	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Versão inicial	VP	2,5 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 5 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 10 MG COM REV CT BL AL / AL X 30
28/04/2014	Gerado no momento do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais: alteração do farmacêutico responsável	VP	2,5 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 5 MG COM REV CT BL AL / AL X 30 10 MG COM REV CT BL AL / AL X 30