

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 2,5 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 2,5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido por película contém 63,17 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película, impressos com “APO” de um lado e ”OLA” sobre ‘2.5’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial

recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador), deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.  
Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia,

sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo

com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

#### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

#### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

### Lactose

Os comprimidos de Olanzapina Apotex contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da

fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex.. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonía, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

##### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em  $\geq 1\%$  dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

##### ***Lista em forma de tabela das reações adversas***

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>2,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup> Glucosúria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4). <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliárias</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade		Reação ao medicamento

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Alopecia		com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Artralgia <sup>9</sup>	Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido úrico <sup>10</sup>	Aumento da bilirrubina total		

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum (<5,17 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  - <6,2 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum (<5,56 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  - <7 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum (<1,69 mmol/l) que aumentaram para elevados 2,26 mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l - <2,26 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b> <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliárias</b> <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $< 4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a

partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

#### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência >10%) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas (<2% dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

#### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100$  nM) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a

atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoafetivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática ligeira a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática.

(n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

#### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

#### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clônicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, mioses e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina,

foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

**Mutagenicidade**

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

**Carcinogenicidade**

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

*Núcleo do comprimido*

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Amido de milho  
Esterato de magnésio

*Revestimento do comprimido*

Hipromelose  
Hidroxipropilcelulose  
Macrogol 8000  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister de alumínio/alumínio em embalagens de 28 comprimidos revestidos por película por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/001

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido por película contém 126,34 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película, impressos com “APO” de um lado e ”OLA” sobre ‘5’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial

recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador), deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.  
Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia,

sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo

com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

#### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

#### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

### Lactose

Os comprimidos de Olanzapina Apotex contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da

fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex.. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonía, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

##### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em  $\geq 1\%$  dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

##### *Lista em forma de tabela das reações adversas*

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>2,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup> Glucosúria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4). <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliares</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade		Reação ao medicamento

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Alopecia		com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Artralgia <sup>9</sup>	Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido úrico <sup>10</sup>	Aumento da bilirrubina total		

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum (<5,17 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  - <6,2 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum (<5,56 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  - <7 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum (<1,69 mmol/l) que aumentaram para elevados 2,26 mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l - <2,26 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b> <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliárias</b> <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $< 4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a

partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

#### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência >10%) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas (<2% dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

#### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100$  nM) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a

atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoafetivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática ligeira a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática.

(n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

#### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

#### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clônicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, mioses e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina,

foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

**Mutagenicidade**

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

**Carcinogenicidade**

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

*Núcleo do comprimido*

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Amido de milho  
Esterato de magnésio

*Revestimento do comprimido*

Hipromelose  
Hidroxipropilcelulose  
Macrogol 8000  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister de alumínio/alumínio em embalagens de 28, 56 e 98 comprimidos revestidos por película por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/002-003  
EU/1/10/635/015

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 7,5 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 7,5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido por película contém 189,50 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película, impressos com “APO” de um lado e ”OLA” sobre ‘7.5’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial

recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador), deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.  
Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respectivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia,

sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo

com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

#### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

#### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

### Lactose

Os comprimidos de Olanzapina Apotex contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da

fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex.. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonía, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

##### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em  $\geq 1\%$  dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

##### *Lista em forma de tabela das reações adversas*

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>2,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup> Glucosúria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4). <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliares</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade		Reação ao medicamento

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Alopecia		com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Artralgia <sup>9</sup>	Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido úrico <sup>10</sup>	Aumento da bilirrubina total		

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum (<5,17 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  - <6,2 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum (<5,56 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  - <7 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum (<1,69 mmol/l) que aumentaram para elevados 2,26 mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l - <2,26 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b> <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliárias</b> <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $< 4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a

partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

#### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência >10%) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas (<2% dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

#### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100$  nM) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a

atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoafetivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática ligeira a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática.

(n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

#### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

#### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clônicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, mioses e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostraçao e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina,

foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

#### Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

#### Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Núcleo do comprimido*

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Amido de milho  
Esterato de magnésio

#### *Revestimento do comprimido*

Hipromelose  
Hidroxipropilcelulose  
Macrogol 8000  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister de alumínio/alumínio em embalagens de 28 e 56 comprimidos revestidos por película por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/004-005

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido película contém 10 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido película contém 252,70 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película, impressos com “APO” de um lado e ”OLA” sobre ‘10’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial

recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador), deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.  
Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia,

sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobinúria (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo

com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

#### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

#### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

### Lactose

Os comprimidos de Olanzapina Apotex contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou mal-absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da

fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex.. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonía, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

##### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em  $\geq 1\%$  dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

##### *Lista em forma de tabela das reações adversas*

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>		
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>2,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup> Glucosúria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4). <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliares</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade		Reação ao medicamento

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Alopecia		com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Artralgia <sup>9</sup>	Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido úrico <sup>10</sup>	Aumento da bilirrubina total		

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum (<5,17 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  - <6,2 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum (<5,56 mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  - <7 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum (<1,69 mmol/l) que aumentaram para elevados 2,26 mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l - <2,26 mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b> <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b> <i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliárias</b> <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b> <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $< 1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - < 1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $< 4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a

partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39$  -  $< 5,17$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 5,17$  mmol/l).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

#### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência >10%) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas (<2% dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

#### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100$  nM) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a

atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizoafetivas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática ligeira a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática.

(n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

#### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

#### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clônicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, mioses e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina,

foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

#### Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

#### Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Núcleo do comprimido*

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Amido de milho  
Esterato de magnésio

#### *Revestimento do comprimido*

Hipromelose  
Hidroxipropilcelulose  
Macrogol 8000  
Dióxido de titânio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister de alumínio/alumínio em embalagens de 28, 56 e 98 comprimidos revestidos por película por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/006-007  
EU/1/10/635/016

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos orodispersíveis

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido orodispersível contém 5 mg de olanzapina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido orodispersível

Comprimidos amarelos, redondos, de face plana com rebordo radial, impressos com “APO” de um lado e ”OL” sobre ‘5’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olanzapina Apotex comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde se dispersam rapidamente na saliva, de modo que podem ser facilmente deglutidos. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Como alternativa, pode ser dispersado num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de mação, leite ou café) imediatamente antes da administração.

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Tem a mesma dosagem e frequência de administração que os comprimidos revestidos por película de olanzapina. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

Nos casos em que são considerados necessários incrementos da dose de 2,5 mg, deve utilizar-se Olanzapina Apotex comprimidos revestidos.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer

medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrófia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestativas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrófia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

#### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

#### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em ≥1% dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

#### *Lista em forma de tabela das reações adversas*

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup> <sup>1</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>	Reações alérgicas	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>12,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup>	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	Glucosúria Aumento do apetite	fatais (ver secção 4.4) <sup>11</sup> .		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento ocular oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliares</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade Alopecia)		Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>				
		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido	Aumento da bilirrubina total		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	úrico <sup>10</sup>			

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum ( $<5,17$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  -  $<6,2$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum ( $<5,56$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  -  $<7$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,69$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $<2,26$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>
<i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite
<i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>
<i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b>
<i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliares</b>
<i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>
<i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - <1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $<4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39 - <5,17 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## 4.9 Sobredosagem

### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência  $>10\%$ ) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ( $<2\%$  dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizofrénicas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e

às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

#### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

#### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática leve a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática (n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

A ligação às proteínas plasmáticas da olanzapina foi de 93% sobre o intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1$ - glicoproteína ácida.

### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, miose e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

#### Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

#### Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)

Celulose microcristalina

Carmelose cálcica

Sucralose

Estearato de magnésio

Sílica anidra coloidal

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister em alumínio/alumínio em embalagens de 28, 56 e 98 comprimidos orodispersíveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/008-009  
EU/1/10/635/017

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos orodispersíveis

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg de olanzapina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido orodispersível

Comprimidos amarelos, redondos, de face plana com rebordo radial, impressos com “APO” de um lado e ”OL” sobre ‘10’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olanzapina Apotex comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde se dispersam rapidamente na saliva, de modo que podem ser facilmente deglutidos. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Como alternativa, pode ser dispersado num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de mação, leite ou café) imediatamente antes da administração.

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Tem a mesma dosagem e frequência de administração que os comprimidos revestidos por película de olanzapina. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

Nos casos em que são considerados necessários incrementos da dose de 2,5 mg, deve utilizar-se Olanzapina Apotex comprimidos revestidos.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer

medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrófia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestativas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrófia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

#### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

##### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em ≥1% dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

#### *Lista em forma de tabela das reações adversas*

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>1</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>	Reações alérgicas	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>12,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup>	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	Glucosúria Aumento do apetite	fatais (ver secção 4.4) <sup>11</sup> .		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento ocular oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliares</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade Alopecia		Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>				
		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido	Aumento da bilirrubina total		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	úrico <sup>10</sup>			

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum ( $<5,17$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  -  $<6,2$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum ( $<5,56$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  -  $<7$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,69$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $<2,26$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>
<i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite
<i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>
<i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b>
<i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliares</b>
<i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>
<i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - <1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $<4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39 - <5,17 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## 4.9 Sobredosagem

### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência  $>10\%$ ) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ( $<2\%$  dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizofrénicas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e

às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

#### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

#### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática leve a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática (n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

A ligação às proteínas plasmáticas da olanzapina foi de 93% sobre o intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1$ - glicoproteína ácida.

### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, miose e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

#### Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

#### Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)

Celulose microcristalina

Carmelose cálcica

Sucralose

Estearato de magnésio

Sílica anidra coloidal

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister em alumínio/alumínio em embalagens de 28, 56 e 98 comprimidos orodispersíveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/010-011  
EU/1/10/635/018

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 15 mg comprimidos orodispersíveis

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg de olanzapina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido orodispersível

Comprimidos amarelos, redondos, de face plana com rebordo radial, impressos com “APO” de um lado e ”OL” sobre ‘15’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olanzapina Apotex comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde se dispersam rapidamente na saliva, de modo que podem ser facilmente deglutidos. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Como alternativa, pode ser dispersado num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de mação, leite ou café) imediatamente antes da administração.

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Tem a mesma dosagem e frequência de administração que os comprimidos revestidos por película de olanzapina. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

Nos casos em que são considerados necessários incrementos da dose de 2,5 mg, deve utilizar-se Olanzapina Apotex comprimidos revestidos.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer

medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrófia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestativas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrófia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

#### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

#### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em ≥1% dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

#### *Lista em forma de tabela das reações adversas*

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>1</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>	Reações alérgicas	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>12,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup>	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	Glucosúria Aumento do apetite	fatais (ver secção 4.4) <sup>11</sup> .		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento ocular oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliares</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade Alopecia		Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>				
		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido	Aumento da bilirrubina total		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	úrico <sup>10</sup>			

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum ( $<5,17$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  -  $<6,2$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum ( $<5,56$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  -  $<7$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,69$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $<2,26$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>
<i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite
<i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>
<i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b>
<i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliares</b>
<i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>
<i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - <1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $<4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39 - <5,17 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## 4.9 Sobredosagem

### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência  $>10\%$ ) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ( $<2\%$  dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizofrénicas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e

às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

#### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

#### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática leve a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática (n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

A ligação às proteínas plasmáticas da olanzapina foi de 93% sobre o intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1$ - glicoproteína ácida.

### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, miose e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

#### Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

#### Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)

Celulose microcristalina

Carmelose cálcica

Sucralose

Estearato de magnésio

Sílica anidra coloidal

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister em alumínio/alumínio em embalagens de 28 comprimidos orodispersíveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/012

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 20 mg comprimidos orodispersíveis

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido orodispersível contém 20 mg de olanzapina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido orodispersível

Comprimidos amarelos, redondos, de face plana com rebordo radial, impressos com “APO” de um lado e ”OL” sobre ‘20’ do outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

*Adultos*

A olanzapina é indicada para o tratamento da esquizofrenia.

A olanzapina é eficaz na manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento.

A olanzapina é indicada no tratamento do episódio maníaco moderado a grave.

Nos doentes cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

*Adultos*

Esquizofrenia: A dose inicial recomendada para a olanzapina é de 10 mg/dia.

Episódios maníacos: A dose inicial é de 15 mg numa dose única diária em monoterapia ou 10 mg por dia em terapêutica combinada (ver secção 5.1).

Prevenção das recorrências na perturbação bipolar: A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia. Em doentes medicados com olanzapina para o tratamento de um episódio maníaco, o tratamento deve ser continuado na mesma dose para prevenção das recorrências. Se surgir um novo episódio maníaco, misto ou depressivo, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor, conforme indicado clinicamente.

Durante o tratamento para a esquizofrenia, episódio maníaco ou prevenção das recorrências na perturbação bipolar, a dose diária pode posteriormente ser ajustada com base na situação clínica individual no intervalo de 5-20 mg por dia. Um aumento para uma dose superior à dose inicial recomendada só é aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas.

A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afetada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olanzapina Apotex comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde se dispersam rapidamente na saliva, de modo que podem ser facilmente deglutidos. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil. Uma vez que o comprimido orodispersível é frágil, deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Como alternativa, pode ser dispersado num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de mação, leite ou café) imediatamente antes da administração.

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Tem a mesma dosagem e frequência de administração que os comprimidos revestidos por película de olanzapina. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### *Populações especiais*

##### *Idosos*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg/dia) não é indicada por rotina, mas deve ser considerada nos doentes com 65 anos e mais, sempre que os fatores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

##### *Compromisso renal e/ou hepático*

Uma dose inicial mais baixa (5 mg) deve ser considerada para estes doentes. Nos casos de insuficiência hepática moderada (cirrose, classe A ou B de Child-Pugh), a dose inicial deverá ser 5 mg e apenas aumentada com precaução.

##### *Fumadores*

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não fumadores relativamente a fumadores. Fumar pode induzir o metabolismo da olanzapina. É recomendada a monitorização clínica e, se necessário, pode ser considerado um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.5).

Quando está presente mais do que um fator que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial.

O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

Nos casos em que são considerados necessários incrementos da dose de 2,5 mg, deve utilizar-se Olanzapina Apotex comprimidos revestidos.

(Ver secções 4.5 e 5.2).

#### *População pediátrica*

Não se recomenda a administração de olanzapina a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, devido à inexistência de dados sobre a segurança e eficácia. Foi notificada uma maior amplitude do aumento de peso e das alterações dos lípidos e da prolactina em estudos de curto prazo com adolescentes relativamente a estudos com doentes adultos (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Doentes com risco conhecido de glaucoma de ângulo fechado.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Durante o tratamento antipsicótico, a melhoria da situação clínica do doente pode levar de alguns dias a algumas semanas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante este período.

#### Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

Não é recomendado o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da mortalidade e do risco de acidentes vasculares cerebrais. Em ensaios clínicos controlados com placebo (6 - 12 semanas de duração) em doentes idosos (média de 78 anos de idade) com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, verificou-se um aumento para o dobro da incidência de morte em doentes tratados com olanzapina em comparação com doentes tratados com placebo (3,5% vs. 1,5%, respetivamente). O aumento do número de mortes não estava associado com a dose de olanzapina (dose média diária de 4,4 mg) nem com a duração do tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p. ex., pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

Nos mesmos ensaios clínicos, foram notificados acontecimentos adversos cerebrovasculares (AACV, p. ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs. 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

#### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação antiparkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação antiparkinsoniana e dosagens durante todo o estudo. A dose inicial de olanzapina foi de 2,5 mg/dia e titulada até um máximo de 15 mg/dia, com base no critério do investigador.

#### Síndrome Maligna dos Neurolépticos (SMN)

A SMN é uma condição associada à medicação antipsicótica que pode ser fatal. Foram também referidos casos raros, relatados como SMN associados à olanzapina também foram referidos. As manifestações clínicas da SMN são a hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e evidência de instabilidade autonómica (pulso ou pressão arterial irregular, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais adicionais podem incluir elevação da creatinina fosfoquinase, mioglobina (rabdomiólise) e falência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SMN ou apresentar febre elevada sem justificação e sem manifestações clínicas adicionais, todos os medicamentos antipsicóticos, incluindo a olanzapina, deverão ser descontinuados.

#### Hiperglicemia e diabetes

Foi notificada pouco frequentemente hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer

medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes *mellitus* ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olanzapina Apotex, devem vigiar os níveis lipídicos regularmente de acordo com as normas de tratamento antipsicóticas utilizadas, p. ex., no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e depois disso de 5 em 5 anos.

#### Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrófia prostática ou íleos paralítico e situações com ele relacionadas.

#### Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições preexistentes associadas a uma reserva funcional hepática limitada e em doentes que estejam a ser tratados com medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Nas ocasiões em que seja diagnosticada hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestativas ou mistas), o tratamento com olanzapina deve ser interrompido.

#### Neutropenia

Devem tomar-se precauções em doentes que, por qualquer razão, tenham contagens baixas de leucócitos e/ou neutrófilos, em doentes a tomar medicação que se sabe poder provocar neutropenia, em doentes com história de depressão/toxicidade da medula óssea induzida por fármacos, em doentes com depressão da medula óssea causada por doença concomitante, rádio ou quimioterapia e em doentes com condições de hipereosinofilia ou com doença mieloproliferativa. Foi notificada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram raramente notificados ( $\geq 0,01\%$  e  $< 0,1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF]  $\geq 500$  milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF  $< 500$  msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrófia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesiemia.

### Tromboembolia

Foi notificada com pouca frequência ( $\geq 0,1\%$  e  $< 1\%$ ), uma relação temporal entre o tratamento com olanzapina e a tromboembolia venosa. Não foi confirmada uma relação de causalidade entre a ocorrência de tromboembolia venosa e o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que os doentes esquizofrénicos apresentam frequentemente factores de risco para tromboembolia venosa, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis factores de risco de tromboembolia venosa (TEV) (p. ex., imobilização dos doentes).

### Atividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que atuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos diretos e indiretos dos agonistas da dopamina.

### Convulsões

A olanzapina deve ser utilizada com precaução em doentes que têm na sua história clínica episódios de convulsões ou estão sujeitos a fatores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada pouco frequentemente a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco.

### Discinesia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinesia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinesia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinesia tardia, deve considerar-se a redução ou a descontinuação da dose. Estes sintomas podem surgir ou agravar-se temporariamente mesmo após a descontinuação do tratamento.

### Hipotensão postural

A hipotensão postural não foi observada com frequência nos ensaios clínicos com olanzapina em idosos. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

### Morte súbita cardíaca

Em relatos de pós-comercialização com olanzapina, foi notificada morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina. Num estudo de coorte, prospetivo, observacional, o risco de presumível morte súbita cardíaca em doentes tratados com olanzapina foi aproximadamente duas vezes o risco em doentes que não utilizavam antipsicóticos. Neste estudo, o risco da olanzapina foi comparável ao risco de antipsicóticos atípicos incluídos numa análise conjunta.

### População pediátrica

A olanzapina não está indicada para tratamento de crianças e adolescentes. Estudos com doentes com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos mostraram diversas reações adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina (ver secções 4.8 e 5.1).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afetar a farmacocinética da olanzapina.

### Indução do CYP1A2

O tabaco e a carbamazepina podem induzir o metabolismo da olanzapina, o que pode produzir uma redução das concentrações de olanzapina. Apenas foi observado um aumento ligeiro a moderado da depuração da olanzapina. As consequências clínicas parecem ser limitadas, mas recomenda-se uma monitorização clínica e poderá, se necessário, considerar-se um aumento da dose de olanzapina (ver secção 4.2).

#### Inibição do CYP1A2

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da  $C_{max}$  da olanzapina após administração da fluvoxamina foi de 54% em mulheres não fumadoras e 77% em homens fumadores. O aumento médio da AUC da olanzapina foi de 52% e 108% respetivamente. Uma dose inicial mais baixa deve ser considerada em doentes que estejam a tomar fluvoxamina ou quaisquer outros inibidores do CYP1A2, tal como ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

#### Diminuição da biodisponibilidade

O carvão ativado reduz a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60% e deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois da olanzapina.

Não se verificou um efeito significativo na farmacocinética da olanzapina com fluoxetina (inibidor do CYP2D6), doses únicas de antiácidos (alumínio, magnésio) ou cimetidina.

#### Potencial de a olanzapina interferir com outros medicamentos

A olanzapina pode antagonizar os efeitos dos agonistas dopaminérgicos diretos e indiretos.

A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interação especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias ativas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

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

A monitorização terapêutica dos níveis de valproato no plasma não indicou que fosse necessário um ajuste de dose após a introdução concomitante da olanzapina.

#### Atividade Geral sobre o SNC

Aconselha-se precaução em doentes que consomem álcool ou que tomam medicamentos que possam causar depressão do SNC.

Não se recomenda a administração concomitante de olanzapina e de medicamentos antiparkinsonianos em doentes com doença de Parkinson e demência (ver secção 4.4).

#### Intervalo QTc

Aconselha-se precaução na administração concomitante de olanzapina e de medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc (ver secção 4.4).

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se pretendem vir a engravidar, durante o tratamento com olanzapina. No entanto, dado que a experiência no Homem é limitada a olanzapina apenas deve ser usada na gravidez se os potenciais benefícios justifiquem os potenciais riscos para o feto.

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

#### Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg).

As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

#### Fertilidade

Os efeitos na fertilidade são desconhecidos (ver secção 5.3 para informação pré-clínica).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Devido ao facto de a olanzapina poder causar sonolência e vertigem, os doentes devem ser advertidos quando operarem com máquinas, incluindo veículos a motor.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Resumo do perfil de segurança

#### Adultos

As reações adversas mais frequentes (observadas em ≥1% dos doentes) associadas com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), exantema, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

#### *Lista em forma de tabela das reações adversas*

A tabela que se segue indica as reações adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia <sup>11</sup> <sup>1</sup>	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>	Reações alérgicas	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>12,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup>	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos	Hipotermia <sup>12</sup>	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	Glucosúria Aumento do apetite	fatais (ver secção 4.4) <sup>11</sup> .		
<b>Doenças do sistema nervoso</b>				
Sonolência	Vertigens Acatisia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinesia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup> .  Distonia (incluindo movimento ocular oculógico) <sup>11</sup> Discinesia tardia <sup>11</sup>  Amnésia <sup>9</sup>  Disartria Gaguez <sup>11</sup> Síndrome das pernas inquietas <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7,12</sup>	
<b>Cardiopatias</b>				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT <sub>c</sub> (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	
<b>Vasculopatias</b>				
Hipotensão ortostática <sup>10</sup>		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)		
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>				
		Epistaxis <sup>9</sup>		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
<b>Doenças gastrointestinais</b>				
	Efeitos anticolinérgicos leigos e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal <sup>9</sup> Hipersecreção salivar <sup>11</sup>	Pancreatite <sup>11</sup>	
<b>Afeções hepatobiliares</b>				
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestáticas ou mistas) <sup>11</sup>	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>				
	Exantema	Reação de fotossensibilidade Alopecia		Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
<b>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólise <sup>11</sup>	
<b>Afeções renais e urinárias</b>				
		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
<b>Situações na gravidez, no puerpério e perinatais</b>				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>				
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo <sup>12</sup>	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>				
	Astenia Fadiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação da gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido	Aumento da bilirrubina total		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
	úrico <sup>10</sup>			

<sup>1</sup>Observou-se um aumento de peso clinicamente significativo em todos os níveis basais de Índice de Massa Corporal (IMC). Após um tratamento de curta duração (duração mediana 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (22,2%), e  $\geq 15\%$  (4,2%) e  $\geq 25\%$  foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente doentes aumentarem  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$  e  $\geq 25\%$  do peso corporal basal com a exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

<sup>2</sup>Aumentos médios dos valores lipídicos em jejum (colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos) foram superiores em doentes sem evidência de desregulação dos lípidos no início.

<sup>3</sup>Observado em níveis iniciais normais em jejum ( $<5,17$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,17$  -  $<6,2$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 6,2$  mmol/l).

<sup>4</sup>Observado para níveis basais normais em jejum ( $<5,56$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 7$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos níveis de glucose em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 5,56$  -  $<7$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 7$  mmol/l).

<sup>5</sup>Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,69$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,69$  mmol/l -  $<2,26$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

<sup>6</sup>Em ensaios clínicos, a incidência de parkinsonismo e distonia em doentes tratados com olanzapina foi numericamente mais elevada, mas não significativamente diferente estatisticamente da do placebo. Os doentes tratados com olanzapina tiveram uma menor incidência de parkinsonismo, acatisia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual preexistente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

<sup>7</sup>Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

<sup>8</sup> Em estudos clínicos até 12 semanas, as concentrações de prolactina no plasma excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais da prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram, de um modo geral, ligeiros e ficaram duas vezes abaixo do limite máximo da escala normal.

<sup>9</sup> Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>10</sup> Tal como avaliada através de valores medidos em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>11</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência determinada utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

<sup>12</sup> Acontecimento adverso identificado em relatos espontâneos de pós-comercialização com frequência calculada no limite máximo do intervalo de confiança de 95% utilizando a Base de Dados Integrada da olanzapina.

#### Exposição a longo prazo (pelo menos 48 semanas)

A proporção de doentes que tiveram alterações adversas, clinicamente significativas no ganho de peso, glucose, colesterol total/LDL/HDL ou triglicéridos aumentaram com o tempo. Em doentes que completaram 9-12 meses de terapêutica, a taxa de aumento de glucose média no sangue diminuiu após aproximadamente 4-6 meses.

#### Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento do número de casos de morte e de acontecimentos adversos cerebrovasculares em comparação com placebo (ver secção 4.4).

Os efeitos adversos muito frequentes associados com o uso da olanzapina neste grupo de doentes, foram perturbações na marcha e quedas. Foram frequentemente observados pneumonia, aumento da temperatura corporal, letargia, eritema, alucinações visuais e incontinência urinária.

Em ensaios clínicos em doentes com psicose induzida por um fármaco (agonista da dopamina), associada com a doença de Parkinson, foi notificado muito frequentemente e com maior frequência do que com placebo um agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações.

Num único ensaio clínico em doentes com mania bipolar, a terapêutica de combinação de valproato com olanzapina resultou numa incidência de neutropenia de 4,1%; um fator potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

#### População pediátrica

A olanzapina não é indicada para tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

Embora não tenham sido realizados estudos clínicos para comparação de adolescentes e adultos, os dados dos ensaios com adolescentes foram comparados com os dos ensaios com adultos.

A tabela que se segue resume as reações adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reações adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso clinicamente significativo ( $\geq 7\%$ ) parece ocorrer com maior frequência na população adolescente comparando com adultos com exposições semelhantes. A magnitude do ganho de peso e a proporção dos doentes adolescentes que tiveram um aumento de peso clinicamente significativo foram superiores com a exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas) do que com a exposição a curto prazo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência

As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ).

<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>
<i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso <sup>13</sup> , elevação dos níveis dos triglicéridos <sup>14</sup> , aumento de apetite
<i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol <sup>15</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>
<i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersónia, letargia, sonolência).
<b>Doenças gastrointestinais</b>
<i>Frequentes:</i> Secura de boca.
<b>Afeções hepatobiliares</b>
<i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>
<i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>16</sup>

<sup>13</sup> Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso  $\geq 7\%$  do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%) e  $\geq 15\%$  do peso corporal basal foi frequente (7,1%) e  $\geq 25\%$  foi frequente (2,5%). Com uma exposição a longo prazo (pelo menos 24 semanas), 89,4% aumentaram  $\geq 7\%$ , 55,3% aumentaram  $\geq 15\%$  e 29,1% aumentaram  $\geq 25\%$  do seu peso corporal basal.

<sup>14</sup> Observado em níveis basais normais em jejum ( $<1,016 \text{ mmol/l}$ ) que aumentaram para elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ) e alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 1,016 \text{ mmol/l} - <1,467 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 1,467 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>15</sup> Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ( $<4,39 \text{ mmol/l}$ ) para elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ). Foram muito frequentes alterações nos níveis de colesterol total em jejum a partir de valores próximos do limite no início ( $\geq 4,39 - <5,17 \text{ mmol/l}$ ) até valores elevados ( $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$ ).

<sup>16</sup> Foram notificados níveis elevados de prolactina em 47,4% dos doentes adolescentes.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## 4.9 Sobredosagem

### Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência  $>10\%$ ) incluem-se: taquicardia, agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência indo desde a sedação até ao coma.

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou hipotensão, arritmias cardíacas ( $<2\%$  dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

### Tratamento

Não existe um antídoto específico para a olanzapina. Não se recomenda a indução do vômito. Para o tratamento da sobredosagem podem utilizar-se procedimentos padronizados (ex. lavagem gástrica, administração de carvão ativado). A administração concomitante de carvão ativado demonstrou reduzir a biodisponibilidade oral da olanzapina em 50 a 60%.

Deve ser instituído um tratamento sintomático e monitorização das funções vitais de acordo com a situação clínica, com tratamento da hipotensão e do colapso circulatório e suporte da função respiratória. Não se deve administrar epinefrina, dopamina ou outros agentes simpaticomiméticos com atividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias. Deve manter-se uma vigilância e monitorização clínica apertada até que o doente recupere.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicolépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, código ATC: N05AH03.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimanicaco e estabilizador do humor que demonstra um perfil farmacológico alargado através de vários tipos de receptores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos receptores ( $K_i < 100 \text{ nM}$ ) para a serotonina 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; receptores colinérgicos muscarínicos M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>; α<sub>1</sub> adrenérgicos e receptores histamínicos H<sub>1</sub>. Estudos de comportamento em animais com olanzapina indicaram que o antagonismo aos receptores 5HT, dopamina e colinérgicos é consistente com o perfil de ligação aos receptores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os receptores da serotonina 5 HT<sub>2</sub> do que para os receptores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5 HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. Além disso, um estudo de imagem por tomografia por emissão de fotão simples (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

Em dois de dois ensaios controlados com placebo e dois de três ensaios comparativos, com mais de 2.900 doentes esquizofrénicos, apresentando quer sintomas positivos como negativos, a olanzapina foi estatisticamente associada a melhorias significativamente maiores tanto nos sintomas negativos como nos positivos.

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações esquizofrénicas e relacionadas, que incluiu 1.481 doentes com diferentes graus de sintomas depressivos associados (linha de base média de 16,6 na Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Asberg), uma análise secundária prospectiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ( $p=0,001$ ) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

Em doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de distúrbio bipolar, a olanzapina demonstrou eficácia superior ao placebo e valproato semisódico (divalproato) na redução dos sintomas maníacos durante 3 semanas. A olanzapina também demonstrou resultados de eficácia comparável ao haloperidol em termos de proporção de doentes em remissão sintomática de mania e depressão às 6 e

às 12 semanas. Num estudo de coterapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (coterapêutica com lítio ou valproato) resultou numa maior redução dos sintomas de mania do que em monoterapia com lítio ou valproato após 6 semanas.

Num estudo de 12 meses de prevenção de recorrências com doentes em episódio maníaco que obtiveram remissão com olanzapina e depois foram randomizados para olanzapina ou placebo, a olanzapina demonstrou superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar. A olanzapina também mostrou ter vantagem estatisticamente significativa sobre o placebo em termos de prevenção, quer das recorrências para a mania quer para a depressão.

Num segundo estudo de 12 meses de prevenção da recorrência do episódio maníaco, doentes que obtiveram remissão com a combinação de olanzapina e lítio e foram depois randomizados para olanzapina ou lítio isoladamente, a olanzapina foi estatisticamente não inferior ao lítio no ponto de avaliação primário da recorrência bipolar (olanzapina 30%, lítio 38,3%,  $p=0,055$ ).

Num estudo de coterapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a coterapêutica a longo prazo de olanzapina com lítio ou valproato não teve significado estatístico superior em relação ao lítio ou ao valproato isoladamente, no retardamento da recorrência bipolar, definida de acordo com os critérios sindromáticos (diagnósticos).

#### População pediátrica

Os dados de eficácia controlados em adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) estão limitados aos estudos de curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com a participação de menos de 200 adolescentes. A olanzapina foi utilizada em dose flexível, a partir de 2,5 mg/dia e aumentando até 20 mg/dia. Durante o tratamento com olanzapina, os adolescentes registaram um aumento de peso significativamente maior do que os adultos. A magnitude das alterações no colesterol total em jejum, colesterol LDL, triglicéridos e prolactina (ver secções 4.4 e 4.8) foi maior nos adolescentes do que nos adultos. Não existem dados controlados sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos por película de olanzapina, com uma taxa e extensão de absorção similares. Os comprimidos orodispersíveis de olanzapina podem ser utilizados como alternativa aos comprimidos revestidos por película de olanzapina.

#### Absorção

A olanzapina é bem absorvida após administração oral, atingindo picos de concentração no plasma entre 5 a 8 horas. A absorção não é afetada pelos alimentos. A biodisponibilidade oral absoluta relativa à administração intravenosa não foi determinada.

#### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1^-$  glicoproteína ácida.

#### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

### Eliminação

Após administração oral, a semi-vida média de eliminação terminal da olanzapina em indivíduos saudáveis variou na base da idade e do sexo.

Em indivíduos idosos (65 anos ou mais) saudáveis *versus* indivíduos não idosos, a semi-vida média de eliminação da olanzapina foi prolongada (51,8 *versus* 33,8 h) e a depuração foi reduzida (17,5 *versus* 18,2 l/h). A variabilidade farmacocinética observada nos idosos está dentro do intervalo da observada nos não idosos. Em 44 doentes com esquizofrenia, idade >65 anos, as doses de 5 a 20 mg/dia não foram associadas com qualquer perfil característico de efeitos adversos.

Em indivíduos do sexo feminino *versus* indivíduos do sexo masculino, a semi-vida média de eliminação foi algo prolongada (36,7 *versus* 32,3 h) e a depuração foi reduzida (18,9 *versus* 27,3 l/h). Contudo, a olanzapina (5-20 mg) demonstrou um perfil de segurança comparável tanto nos doentes femininos (n=467) como nos masculinos (n=869).

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <10 ml/min) *versus* indivíduos saudáveis, não houve diferença significativa na semi-vida de eliminação média (37,7 *versus* 32,4 h) ou depuração (21,2 *versus* 25,0 l/h). Um estudo de equilíbrio de massa demonstrou que aproximadamente 57 % da olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

### Insuficiência hepática

Um pequeno estudo do efeito da insuficiência hepática em 6 indivíduos com cirrose clinicamente significativa (classificação de Childs Pugh A (n = 5) e B (n = 1)) revelaram um pequeno efeito na farmacocinética da olanzapina administrada oralmente (2,5 - 7,5 mg dose única): doentes com disfunção hepática leve a moderada apresentaram um pequeno aumento da depuração sistémica e um tempo médio de eliminação mais rápido, em comparação com indivíduos sem disfunção hepática (n = 3). Existiam mais fumadores entre os indivíduos com cirrose (4/6; 67%) do que entre os indivíduos sem disfunção hepática (0/3; 0%).

### Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semi-vida de eliminação média foi prolongada (38,6 *versus* 30,4 h) e a depuração foi reduzida (18,6 *versus* 27,7 l/h).

A depuração da olanzapina do plasma é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, sexo ou do tabaco na depuração e semi-vida da olanzapina é pequena em comparação com a variabilidade geral entre indivíduos.

Num estudo com indivíduos caucasianos, japoneses e chineses, não houve diferenças nos parâmetros farmacocinéticos entre as três populações.

A ligação às proteínas plasmáticas da olanzapina foi de 93% sobre o intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha_1$ - glicoproteína ácida.

### População pediátrica

Adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade): A farmacocinética da olanzapina é semelhante em adolescentes e adultos. Em estudos clínicos, a exposição média à olanzapina foi cerca de 27% maior nos adolescentes. Entre as diferenças demográficas de adolescentes e adultos incluem-se um menor peso corporal médio e menos adolescentes fumadores. Esses fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram uma característica dos compostos neurolépticos potentes: hipoatividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e diminuição do aumento de peso. As doses letais médias foram de aproximadamente 210 mg/kg (ratinho) e 175 mg/kg (rato). Os cães toleraram doses únicas orais até 100 mg/kg sem mortalidade. Os sinais clínicos incluíam sedação, ataxia, tremores, aumento da frequência cardíaca, respiração forçada, miose e anorexia. Nos macacos, doses orais únicas até 100 mg/kg deram origem a prostração e em doses mais altas a semi-inconsciência.

#### Toxicidade de dose repetida

Em estudos, até 3 meses de duração nos ratinhos, e até 1 ano em ratos e cães, os efeitos predominantes foram depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e distúrbios hematológicos periféricos. Desenvolveu-se tolerância à depressão do SNC. Os parâmetros de crescimento diminuíram em doses altas. Os efeitos reversíveis consistentes com a elevação da prolactina nos ratos incluíram diminuição do peso dos ovários e útero e alterações morfológicas no epitélio vaginal e na glândula mamária.

#### Toxicidade hematológica

Foram encontrados para cada espécie efeitos nos parâmetros hematológicos, incluindo reduções dos leucócitos em circulação relacionados com a dose nos ratinhos, e reduções não específicas nos leucócitos em circulação em ratos; contudo, não se encontrou prova de citotoxicidade na medula óssea. Desenvolveu-se neutropenia reversível, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

#### Toxicidade reprodutiva

A olanzapina não apresenta efeitos teratogénicos. A predisposição para o acasalamento dos ratos machos foi afetada pela sedação. Os ciclos de cio foram afetados com doses de 1,1 mg/kg (3 vezes a dose máxima no homem) e os parâmetros da reprodução foram influenciados em ratos que tomaram 3 mg/kg (9 vezes a dose máxima no homem). Nos descendentes dos ratos que receberam olanzapina, foram observados atrasos no desenvolvimento fetal e diminuições transitórias nos níveis de atividade da descendência.

#### Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou atividade mutagénica ou clastogénica numa gama completa de testes padrão, os quais incluíram testes de mutação bacteriana e testes *in vitro* e *in vivo* em mamíferos.

#### Carcinogenicidade

Concluiu-se, com base nos resultados dos estudos em ratinhos e ratos que a olanzapina não é carcinogénica.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Manitol (E421)

Celulose microcristalina

Carmelose cálcica

Sucralose

Estearato de magnésio

Sílica anidra coloidal

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Tiras blister em alumínio/alumínio em embalagens de 28 e 56 comprimidos orodispersíveis por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/013-014

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

10.06.2010

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Generis Farmacêutica, S.A.  
Rua João de Deus, 19  
2700-487 Amadora  
Portugal

APL Swift Services (Malta) Ltd.  
HF26 Hal Far Industrial Estate,  
Hal Far, Birzebbugia,  
BBG 3000, Malta.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar RPS para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

Não aplicável.

Medicamento já não autorizado

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 2,5 mg comprimidos revestidos por película  
olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 2,5 mg comprimido revestido por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 2,5 mg comprimidos revestidos por película

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos revestidos por película  
olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE**

**APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/002-003  
EU/1/10/635/015

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimido revestido por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos revestidos por película

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 7,5 mg comprimidos revestidos por película olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 7,5 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE**

**APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/004-005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 7,5 mg comprimido revestido por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 7,5 mg comprimidos revestidos por película

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos revestidos por película olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada revestido contém 10 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose.

Ver folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

98 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/006-007  
EU/1/10/635/016

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimido revestido por película

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos revestidos por película

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos orodispersíveis  
olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 5 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos orodispersíveis  
56 comprimidos orodispersíveis  
98 comprimidos orodispersíveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Colocar o comprimido na boca. Este dissolver-se-á rapidamente com a saliva e pode ser engolido.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/008-009  
EU/1/10/635/017

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimido orodispersível

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos orodispersíveis

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos orodispersíveis  
olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 10 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos orodispersíveis  
56 comprimidos orodispersíveis  
98 comprimidos orodispersíveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Colocar o comprimido na boca. Este dissolver-se-á rapidamente com a saliva e pode ser engolido.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/010-011  
EU/1/10/635/018

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimido orodispersível

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos orodispersíveis

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 15 mg comprimidos orodispersíveis  
olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 15 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos orodispersíveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Colocar o comprimido na boca. Este dissolver-se-á rapidamente com a saliva e pode ser engolido.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO**

**MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/012

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 15 mg comprimido orodispersível

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 15 mg comprimidos orodispersíveis

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 20 mg comprimidos orodispersíveis  
olanzapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 20 mg de olanzapina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos orodispersíveis  
56 comprimidos orodispersíveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Colocar o comprimido na boca. Este dissolver-se-á rapidamente com a saliva e pode ser engolido.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/635/013-014

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Olanzapina Apotex 20 mg comprimido orodispersível

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olanzapina Apotex 20 mg comprimidos orodispersíveis

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Apotex Europe B.V.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Olanzapina Apotex 2,5 mg comprimidos revestidos por película**

**Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos revestidos por película**

**Olanzapina Apotex 7,5 mg comprimidos revestidos por película**

**Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos revestidos por película**

Olanzapina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Olanzapina Apotex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Olanzapina Apotex
3. Como tomar Olanzapina Apotex
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Olanzapina Apotex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Olanzapina Apotex e para que é utilizado**

Olanzapina Apotex contém como substância ativa olanzapina. Olanzapina Apotex pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos é utilizado no tratamento das seguintes doenças:

- Esquizofrenia, uma doença com sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, ilusões, suspeitas invulgares e retraimento emocional e social. As pessoas com esta doença podem também sentir-se deprimidas, ansiosas ou tensas.
- Episódios maníacos moderados a graves, uma doença com sintomas de excitação ou euforia

Olanzapina Apotex mostrou prevenir a recorrência destes sintomas em doentes com distúrbios bipolares, cujos episódios maníacos responderam ao tratamento com olanzapina.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Olanzapina Apotex**

#### **Não tome Olanzapina Apotex**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à olanzapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Uma reação alérgica pode ser reconhecida como um exantema, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar. Se isto acontecer consigo, informe o seu médico.
- se lhe tiverem sido previamente diagnosticados problemas oculares, como por exemplo certos tipos de glaucoma (aumento da pressão ocular).

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Olanzapina Apotex.

- Não se recomenda o uso de Olanzapina Apotex em doentes idosos com demência, dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.
- Fármacos deste tipo, podem causar movimentos alterados, principalmente da face ou da língua. Se isto acontecer após ter-lhe sido administrado Olanzapina Apotex, fale com o seu médico.
- Muito raramente, os fármacos deste tipo provocam uma combinação de febre, respiração ofegante, sudação, rigidez muscular e entorpecimento ou sonolência. No caso de isso acontecer, contacte o médico imediatamente.
- observou-se um aumento de peso em doentes a tomar Olanzapina Apotex. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Considere consultar um nutricionista ou pedir ajuda com um plano de dieta, se necessário.
- observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar Olanzapina Apotex. Antes de começar a tomar Olanzapina Apotex e regularmente e durante o tratamento, o seu médico deve mandar fazer análises ao sangue para verificar os níveis de açúcar e certos níveis de gordura no sangue.
- Informe o seu médico se você ou alguém da sua família tiver história de coágulos no sangue, dado que este tipo de medicamentos têm sido associados com a formação de coágulos sanguíneos.

Caso sofra de algumas das doenças que se seguem, fale com o seu médico o mais rapidamente possível:

- Acidente vascular cerebral (AVC) ou “mini” AVC (sintomas temporários de AVC)
- Doença de Parkinson
- Problemas da próstata
- Bloqueio intestinal (Íleus Paraliticus)
- Doença do fígado ou rins
- Alterações sanguíneas
- Doença cardíaca
- Diabetes
- Convulsões
- Se você sabe que pode ter uma carência em sal, como resultado de diarreia grave prolongada e vômitos (estar doente) ou pelo uso de diuréticos (comprimidos para urinar).

Se sofre de demência, o seu médico deverá ser informado por si ou pela pessoa que o acompanha, se alguma vez sofreu um AVC ou um “mini” AVC.

Se tiver mais de 65 anos de idade, como precaução de rotina, a sua pressão arterial deve ser monitorizada pelo seu médico.

### **Crianças e adolescentes**

Olanzapina Apotex não é para ser tomado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Olanzapina Apotex**

Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar Olanzapina Apotex se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo. Pode sentir-se sonolento se tomar Olanzapina Apotex com antidepressivos ou com medicamentos para a ansiedade ou para o ajudar a dormir (tranquilizantes).

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular informe o seu médico se está a tomar:

- medicamentos para a doença de Parkinson
- carbamazepina (um antiepileptico e estabilizador do humor), fluvoxamina (um antidepressivo) ou ciprofloxacina (um antibiótico) - pode ser necessário alterar a sua dose de Olanzapina Apotex.

### **Olanzapina Apotex com álcool**

Não tome álcool enquanto estiver a tomar Olanzapina Apotex, visto que Olanzapina Apotex e álcool em simultâneo podem fazer com que se sinta sonolento.

### **Gravidez e aleitamento**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve tomar este medicamento se estiver grávida, a não ser que já tenha discutido este assunto com o seu médico. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar, dado que pequenas quantidades de Olanzapina Apotex podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram Olanzapina Apotex no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Existe um risco de se sentir sonolento quando tomar Olanzapina Apotex. Se isto se verificar, não conduza nem trabalhe com quaisquer ferramentas ou máquinas. Informe o seu médico.

### **Olanzapina Apotex contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Olanzapina Apotex**

Tome este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico informá-lo-á da quantidade de comprimidos de Olanzapina Apotex que deve tomar e durante quanto tempo os deve continuar a tomar. A dose diária de Olanzapina Apotex é entre 5 mg e 20 mg. Consulte o seu médico se os seus sintomas voltarem, mas não pare de tomar Olanzapina Apotex a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Deve tomar os seus comprimidos Olanzapina Apotex uma vez por dia, seguindo as indicações do seu médico. Tente tomar os seus comprimidos à mesma hora todos os dias. Não interessa se os toma com ou sem alimentos.

Os comprimidos revestidos por película Olanzapina Apotex são para administração oral. Deve engolir os comprimidos Olanzapina Apotex inteiros com água.

### **Se tomar mais Olanzapina Apotex do que deveria**

Os doentes que tenham tomado mais Olanzapina Apotex do que deveriam podem ter os seguintes sintomas: batimentos rápidos do coração, agitação/agressividade, problemas na fala, movimentos involuntários (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência. Outros sintomas podem ser: confusão mental, convulsões (epilepsia), coma, uma combinação de febre, respiração rápida, suores, rigidez muscular e sedação ou sonolência, diminuição da frequência respiratória, aspiração, pressão arterial alta ou baixa, alterações anormais do ritmo cardíaco. Se tiver algum dos sintomas acima descrito contacte o seu médico ou o hospital imediatamente. Mostre ao médico a sua embalagem de comprimidos.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Olanzapina Apotex**

Tome os comprimidos assim que se lembrar. Não tome duas doses num dia.

### **Se parar de tomar Olanzapina Apotex**

Não pare de tomar os seus comprimidos só porque se sente melhor. É importante que continue a tomar Olanzapina Apotex durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Se parar abruptamente de tomar Olanzapina Apotex, podem ocorrer sintomas como sudação, dificuldade em dormir, tremor, ansiedade ou náuseas e vômitos. O seu médico pode sugerir-lhe que vá diminuindo gradualmente a dose antes de parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver:

- Movimentos involuntários (um efeito indesejável frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- Coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar 1 em cada 100 pessoas) especialmente nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas), os quais podem circular através dos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dores no peito e dificuldade em respirar. Se notar alguns destes sintomas, procure aconselhamento médico imediatamente.
- Uma combinação de febre, respiração acelerada, sudação, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito indesejável não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem aumento de peso; sonolência e aumento dos níveis de prolactina no sangue. Na fase inicial do tratamento, algumas pessoas podem sentir-se tontas ou desmaiar (com diminuição da frequência cardíaca), especialmente quando se levantam após estarem sentadas ou deitadas. Estes sintomas são passageiros, mas no caso de não passarem, informe o seu médico.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem: alterações dos níveis de algumas células sanguíneas, gorduras em circulação e no início do tratamento, aumentos temporários das enzimas do fígado; aumento de açúcar no sangue e na urina; aumento dos níveis de ácido úrico e da creatina fosfoquinase no sangue; aumento do apetite; tonturas; inquietação e tremor; movimentos estranhos (disquinésia); prisão de ventre; secura de boca; erupção cutânea/falta de forças; fadiga extrema/retenção de fluidos, causando inchaço das mãos, dos tornozelos ou dos pés; febre, dores nas articulações e disfunções sexuais tais como diminuição da libido em homens e mulheres ou disfunção erétil nos homens.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem: hipersensibilidade p. ex., inchaço da boca e da garganta, comichão, vermelhidão na pele); início ou agravamento da diabetes, ocasionalmente associado com cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma; convulsões, normalmente associadas a uma história clínica de convulsões (epilepsia); rigidez muscular ou espasmos (incluindo movimentos giratórios dos olhos); síndrome das pernas inquietas, problemas no discurso; gaguez, abrandamento do ritmo cardíaco; sensibilidade à luz; sangramento do nariz; distensão abdominal; baba, perda de memória ou esquecimento; incontinência urinária; dificuldade em urinar; perda de cabelo/ausência ou diminuição dos períodos menstruais e alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal.

Efeitos secundários raros (podem afetar 1 em cada 1.000 pessoas) incluem: diminuição da temperatura normal do corpo; ritmo cardíaco anormal; morte súbita e inexplicável; inflamação do pâncreas, provocando uma forte dor de estômago, febre e náusea; doença do fígado, visível sob a forma de amarelecimento da pele e dos olhos; doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes inexplicáveis; ereção prolongada e/ou dolorosa.

Efeitos secundários muito raros incluem reações alérgicas graves como reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). DRESS aparece inicialmente como sintomas semelhantes à gripe, com erupção cutânea na face e depois com uma erupção alargada, temperatura alta, nódulos linfáticos aumentados, maiores níveis de enzimas hepáticas observados em análises sanguíneas e um aumento num tipo de glóbulos brancos (eosinofilia).

Enquanto estiverem a tomar olanzapina, os doentes idosos com demência estão sujeitos à ocorrência de acidente vascular cerebral, pneumonia, incontinência urinária, quedas, fadiga extrema, alucinações visuais, febre, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

Em doentes com a doença de Parkinson, Olanzapina Apotex pode agravar os sintomas.

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar Olanzapina Apotex**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

##### **Qual a composição de Olanzapina Apotex**

A substância ativa é a olanzapina.

- Cada comprimido revestido por película 2,5 mg de Olanzapina Apotex contém 2,5 mg de olanzapina.
- Cada comprimido revestido por película 5 mg de Olanzapina Apotex contém 5 mg de olanzapina.
- Cada comprimido revestido por película 7,5 mg de Olanzapina Apotex contém 7,5 mg de olanzapina.
- Cada comprimido revestido por película 10 mg de Olanzapina Apotex contém 10 mg de olanzapina.

Os outros componentes são (núcleo do comprimido) lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio. (revestimento do comprimido) hipromelose, hidroxipropilcelulose, macrogol 8000, dióxido de titânio (E171).

##### **Qual o aspeto de Olanzapina Apotex e conteúdo da embalagem**

- Os comprimidos de Olanzapina Apotex 2,5 mg são brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película impressos com 'APO' de um lado e 'OLA' sobre '2.5' do outro.
- Os comprimidos de Olanzapina Apotex 5 mg são brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película impressos com 'APO' de um lado e 'OLA' sobre '5' do outro.

- Os comprimidos de Olanzapina Apotex 7,5 mg são brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película impressos com ‘APO’ de um lado e ‘OLA’ sobre ‘7.5’ do outro.
- Os comprimidos de Olanzapina Apotex 10 mg são brancos, redondos, biconvexos, revestidos por película impressos com ‘APO’ de um lado e ‘OLA’ sobre ‘10’ do outro.
- Olanzapina Apotex 2,5 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens blister de 28 comprimidos.
- Olanzapina Apotex 7,5 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens blister de 28 e 56 comprimidos.
- Olanzapina Apotex 5 mg e 10 mg comprimidos revestidos por película estão disponíveis em embalagens blister de 28, 56 e 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução**

Apotex Europe B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Países Baixos

**Fabricante:**

Generis Farmacêutica, S.A.  
Rua João de Deus, 19  
2700-487 Amadora  
Portugal

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

NV Apotex SA  
Tél/Tel:(32) 475.35.40

**България**

Apotex Europe B.V.  
тел. (31) 35. 542.99. 33

**Česká republika**

Aurovitás, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

**Danmark**

Apotex Europe B.V.  
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

**Deutschland**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Eesti**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Ελλάδα**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

**España**

Aurovitás Spain, S.A.U.Tel: (34)  
91.630.86.45

**Luxembourg/Luxemburg**

NV Apotex SA  
Tél/Tel:(32) 475.35.40

**Magyarország**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Malta**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Nederland**

Apotex Nederland B.V.  
Tel: (31) 71. 52.43.100

**Norge**

Apotex Europe B.V.  
Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

**Österreich**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Polksa**

Aurovitás Pharma Polska Sp. z o.o.Tel:  
(048) 22.311.20.00

**Portugal**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**France**

NV Apotex SA  
Tél: (32) 475.35.40

**Hrvatska**

Apotex Europe B.V..  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Ireland**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Ísland**

Apotex Europe B.V.  
Sími: (31) 35. 542.99. 33

**Italia**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Kύπρος**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

**Latvija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Lietuva**

Apotex Europe B.V.  
Tel. (31) 35. 542.99. 33

**România**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Slovenija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Slovenská republika**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Suomi/Finland**

Apotex Europe B.V.  
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Sverige**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**United Kingdom**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Este folheto foi revisto pela última vez em: { mês/ AAAA}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## Folheto informativo: informação para o utilizador

**Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos orodispersíveis**

**Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos orodispersíveis**

**Olanzapina Apotex 15 mg comprimidos orodispersíveis**

**Olanzapina Apotex 20 mg comprimidos orodispersíveis**

olanzapina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Olanzapina Apotex e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Olanzapina Apotex
3. Como tomar Olanzapina Apotex
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Olanzapina Apotex
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Olanzapina Apotex e para que é utilizado**

Olanzapina Apotex contém como substância ativa olanzapina. Olanzapina Apotex pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos é utilizado no tratamento das seguintes doenças:

- Esquizofrenia, uma doença com sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, ilusões, suspeitas invulgares e retraimento emocional e social. As pessoas com esta doença podem também sentir-se deprimidas, ansiosas ou tensas.
- Episódios maníacos moderados a graves, uma doença com sintomas de excitação ou euforia

Olanzapina Apotex mostrou prevenir a recorrência destes sintomas em doentes com distúrbios bipolares, cujos episódios maníacos responderam ao tratamento com olanzapina.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Olanzapina Apotex**

#### **Não tome Olanzapina Apotex**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à olanzapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Uma reação alérgica pode ser reconhecida como um exantema, comichão, face ou lábios inchados ou falta de ar. Se isto acontecer consigo, informe o seu médico.
- se lhe tiverem sido previamente diagnosticados problemas oculares, como por exemplo certos tipos de glaucoma (aumento da pressão ocular).

#### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Olanzapina Apotex.

- Não se recomenda o uso de Olanzapina Apotex em doentes idosos com demência, dado que podem ocorrer efeitos secundários graves.
- Fármacos deste tipo, podem causar movimentos alterados, principalmente da face ou da língua. Se isto acontecer após ter-lhe sido administrado Olanzapina Apotex, fale com o seu médico.
- Muito raramente, os fármacos deste tipo provocam uma combinação de febre, respiração ofegante, sudação, rigidez muscular e entorpecimento ou sonolência. No caso de isso acontecer, contacte o médico imediatamente.
- observou-se um aumento de peso em doentes a tomar Olanzapina Apotex. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Considere consultar um nutricionista ou pedir ajuda com um plano de dieta, se necessário.
- observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar Olanzapina Apotex. Antes de começar a tomar Olanzapina Apotex e regularmente e durante o tratamento, o seu médico deve mandar fazer análises ao sangue para verificar os níveis de açúcar e certos níveis de gordura no sangue.
- Informe o seu médico se você ou alguém da sua família tiver história de coágulos no sangue, dado que este tipo de medicamentos têm sido associados com a formação de coágulos sanguíneos.

Caso sofra de algumas das doenças que se seguem, fale com o seu médico o mais rapidamente possível:

- Acidente vascular cerebral (AVC) ou “mini” AVC (sintomas temporários de AVC)
- Doença de Parkinson
- Problemas da próstata
- Bloqueio intestinal (Íleus Paraliticus)
- Doença do fígado ou rins
- Alterações sanguíneas
- Doença cardíaca
- Diabetes
- Convulsões
- Se você sabe que pode ter uma carência em sal, como resultado de diarreia grave prolongada e vômitos (estar doente) ou pelo uso de diuréticos (comprimidos para urinar).

Se sofre de demência, o seu médico deverá ser informado por si ou pela pessoa que o acompanha, se alguma vez sofreu um AVC ou um “mini” AVC.

Se tiver mais de 65 anos de idade, como precaução de rotina, a sua pressão arterial deve ser monitorizada pelo seu médico.

### **Crianças e adolescentes**

Olanzapina Apotex não é para ser tomado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Olanzapina Apotex**

Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar Olanzapina Apotex se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo. Pode sentir-se sonolento se tomar Olanzapina Apotex com antidepressivos ou com medicamentos para a ansiedade ou para o ajudar a dormir (tranquilizantes).

Deve informar o seu médico se estiver a tomar fluvoxamina (um antidepressivo), ou ciprofloxacina (um antibiótico), uma vez que pode ser necessário alterar a sua dose de Olanzapina Apotex.

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular informe o seu médico se está a tomar:

- medicamentos para a doença de Parkinson

- carbamazepina (um antiepileptico e estabilizador do humor), fluvoxamina (um antidepressivo) ou ciprofloxacina (um antibiótico) - pode ser necessário alterar a sua dose de Olanzapina Apotex.

### **Olanzapina Apotex com álcool**

Não tome álcool enquanto estiver a tomar Olanzapina Apotex, visto que Olanzapina Apotex e álcool em simultâneo podem fazer com que se sinta sonolento.

### **Gravidez e aleitamento**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não deve tomar este medicamento se estiver a amamentar, dado que pequenas quantidades de Olanzapina Apotex podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram Olanzapina Apotex no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Existe um risco de se sentir sonolento quando tomar Olanzapina Apotex. Se isto se verificar, não conduza nem trabalhe com quaisquer ferramentas ou máquinas. Informe o seu médico.

### **3. Como tomar Olanzapina Apotex**

Tome este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico informá-lo-á da quantidade de comprimidos de Olanzapina Apotex que deve tomar e durante quanto tempo os deve continuar a tomar. A dose diária de Olanzapina Apotex é entre 5 mg e 20 mg. Consulte o seu médico se os seus sintomas voltarem, mas não pare de tomar Olanzapina Apotex a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Deve tomar os seus comprimidos Olanzapina Apotex uma vez por dia, seguindo as indicações do seu médico. Tente tomar os seus comprimidos à mesma hora todos os dias. Não interessa se os toma com ou sem alimentos.

Os comprimidos orodispersíveis Olanzapina Apotex são para administração oral.

Os comprimidos Olanzapina Apotex partem-se facilmente, pelo que os deve manusear com cuidado. Não manuseie os comprimidos com as mãos húmidas uma vez que se podem partir.

Também pode colocar o comprimido num copo ou numa chávena cheia de água, sumo de laranja, sumo de maçã, leite ou café e mexer. Com algumas bebidas, a mistura pode alterar a cor e tornar-se possivelmente turva. Beba imediatamente.

### **Se tomar mais Olanzapina Apotex do que deveria**

Os doentes que tenham tomado mais Olanzapina Apotex do que deveriam podem ter os seguintes sintomas: batimentos rápidos do coração, agitação/agressividade, problemas na fala, movimentos involuntários (especialmente da face ou da língua) e redução do nível de consciência. Outros sintomas podem ser: confusão mental, convulsões (epilepsia), coma, uma combinação de febre, respiração rápida, suores, rigidez muscular e sedação ou sonolência, diminuição da frequência respiratória, aspiração, pressão arterial alta ou baixa, alterações anormais do ritmo cardíaco. Se tiver algum dos sintomas acima descrito contacte o seu médico ou o hospital imediatamente. Mostre ao médico a sua embalagem de comprimidos.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Olanzapina Apotex**

Tome os comprimidos assim que se lembrar. Não tome duas doses num dia.

## **Se parar de tomar Olanzapina Apotex**

Não pare de tomar os seus comprimidos só porque se sente melhor. É importante que continue a tomar Olanzapina Apotex durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Se parar abruptamente de tomar Olanzapina Apotex, podem ocorrer sintomas como sudação, dificuldade em dormir, tremor, ansiedade ou náuseas e vômitos. O seu médico pode sugerir-lhe que vá diminuindo gradualmente a dose antes de parar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver:

- Movimentos involuntários (um efeito indesejável frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- Coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar 1 em cada 100 pessoas) especialmente nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas), os quais podem circular através dos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dores no peito e dificuldade em respirar. Se notar alguns destes sintomas, procure aconselhamento médico imediatamente.
- Uma combinação de febre, respiração acelerada, sudação, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito indesejável não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem aumento de peso; sonolência e aumento dos níveis de prolactina no sangue. Na fase inicial do tratamento, algumas pessoas podem sentir-se tontas ou desmaiar (com diminuição da frequência cardíaca), especialmente quando se levantam após estarem sentadas ou deitadas. Estes sintomas são passageiros, mas no caso de não passarem, informe o seu médico.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem: alterações dos níveis de algumas células sanguíneas; gorduras em circulação e no início do tratamento, aumentos temporários das enzimas do fígado; aumento de açúcar no sangue e na urina; aumento dos níveis de ácido úrico e da creatina fosfoquinase no sangue; aumento do apetite; tonturas; inquietação e tremor; movimentos estranhos (disquinésia); prisão de ventre; secura de boca; erupção cutânea/falta de forças; fadiga extrema/retenção de fluidos, causando inchaço das mãos, dos tornozelos ou dos pés; febre, dores nas articulações e disfunções sexuais tais como diminuição da libido em homens e mulheres ou disfunção erétil nos homens.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem: hipersensibilidade p. ex., inchaço da boca e da garganta, comichão, vermelhidão na pele); início ou agravamento da diabetes, ocasionalmente associado com cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma; convulsões, normalmente associadas a uma história clínica de convulsões (epilepsia); rigidez muscular ou espasmos (incluindo movimentos giratórios dos olhos); síndrome das pernas inquietas, problemas no discurso; gaguez, abrandamento do ritmo cardíaco; sensibilidade à luz; sangramento do nariz; distensão abdominal; baba, perda de memória ou esquecimento; incontinência urinária; dificuldade em urinar; perda de cabelo ausência ou diminuição dos períodos menstruais e alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal.

Efeitos secundários raros (podem afetar 1 em cada 1.000 pessoas) incluem: diminuição da temperatura normal do corpo; ritmo cardíaco anormal; morte súbita e inexplicável; inflamação do pâncreas,

provocando uma forte dor de estômago, febre e náusea; doença do fígado, visível sob a forma de amarelecimento da pele e dos olhos; doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes inexplicáveis; ereção prolongada e/ou dolorosa.

Efeitos secundários muito raros incluem reações alérgicas graves como reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). DRESS aparece inicialmente como sintomas semelhantes à gripe, com erupção cutânea na face e depois com uma erupção alargada, temperatura alta, nódulos linfáticos aumentados, maiores níveis de enzimas hepáticas observados em análises sanguíneas e um aumento num tipo de glóbulos brancos (eosinofilia).

Enquanto estiverem a tomar olanzapina, os doentes idosos com demência estão sujeitos à ocorrência de acidente vascular cerebral, pneumonia, incontinência urinária, quedas, fadiga extrema, alucinações visuais, febre, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

Em doentes com a doença de Parkinson, Olanzapina Apotex pode agravar os sintomas.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Olanzapina Apotex**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Olanzapina Apotex**

A substância ativa é a olanzapina.

- Cada comprimido orodispersível 5 mg de Olanzapina Apotex contém 5 mg de olanzapina.
- Cada comprimido orodispersível 10 mg de Olanzapina Apotex contém 10 mg de olanzapina.
- Cada comprimido orodispersível 15 mg de Olanzapina Apotex contém 15 mg de olanzapina.
- Cada comprimido orodispersível 20 mg de Olanzapina Apotex contém 20 mg de olanzapina.

Os outros componentes são manitol (E421), celulose microcristalina, carmelose cálcica, sucralose, estearato de magnésio e sílica anidra coloidal.

### **Qual o aspetto de Olanzapina Apotex e conteúdo da embalagem**

Comprimido orodispersível é o nome técnico para um comprimido que se dissolve diretamente na boca, para que possa ser facilmente engolido.

- Olanzapina Apotex 5 mg comprimidos orodispersíveis são comprimidos amarelos, redondos, de face plana, com rebordo radial, impressos com ‘APO’ de um lado e ‘LA’ sobre ‘5’ do outro.

- Olanzapina Apotex 10 mg comprimidos orodispersíveis são comprimidos amarelos, redondos, de face plana, com rebordo radial , impressos com ‘APO’ de um lado e ‘LA’ sobre ‘10’ do outro.
  - Olanzapina Apotex 15 mg comprimidos orodispersíveis são comprimidos amarelos, redondos, de face plana, com rebordo radial , impressos com ‘APO’ de um lado e ‘LA’ sobre ‘15’ do outro.
  - Olanzapina Apotex 20 mg comprimidos orodispersíveis são comprimidos amarelos, redondos, de face plana, com rebordo radial , impressos com ‘APO’ de um lado e ‘LA’ sobre ‘20’ do outro.
- 
- Olanzapina Apotex 5 mg e 10 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens blister de 28, 56 e 98 comprimidos.
  - Olanzapina Apotex 20 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens blister de 28 e 56 comprimidos.
  - Olanzapina Apotex 15 mg comprimidos orodispersíveis estão disponíveis em embalagens blister de 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução**

Apotex Europe B.V.

Baarnsche Dijk 1

3741 LN Baarn

Países Baixos

**Fabricante:**

APL Swift Services (Malta) Ltd.

HF26 Hal Far Industrial Estate,

Hal Far, Birzebbugia,

BBG 3000, Malta.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

NV Apotex SA

Tél/Tel:(32) 475.35.40

**България**

Apotex Europe B.V.

тел. (31) 35. 542.99. 33

**Česká republika**

Aurovitas, spol. s r.o.Tel: (420) 234.705.721

**Danmark**

Apotex Europe B.V.

Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

**Deutschland**

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Eesti**

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Luxembourg/Luxemburg**

NV Apotex SA

Tél/Tel:(32) 475.35.40

**Magyarország**

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Malta**

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Nederland**

Apotex Nederland B.V.

Tel: (31) 71. 52.43.100

**Norge**

Apotex Europe B.V.

Tlf.: (31) 35. 542.99. 33

**Österreich**

Apotex Europe B.V.

Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Ελλάδα**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

**España**

Aurovitas Spain, S.A.U.  
Tel: (34) 91.630.86.45

**France**

NV Apotex SA  
Tél: (32) 475.35.40

**Hrvatska**

Apotex Europe B.V..  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Ireland**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Ísland**

Apotex Europe B.V.  
Sími: (31) 35. 542.99. 33

**Italia**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Κύπρος**

Apotex Europe B.V.  
Τηλ: (31) 35. 542.99. 33

**Latvija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Lietuva**

Apotex Europe B.V.  
Tel. (31) 35. 542.99. 33

**Polska**

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.  
Tel: (048) 22.311.20.00

**Portugal**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**România**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Slovenija**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Slovenská republika**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Suomi/Finland**

Apotex Europe B.V.  
Puh/Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Sverige**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**United Kingdom**

Apotex Europe B.V.  
Tel: (31) 35. 542.99. 33

**Este folheto foi revisto pela última vez em: { mês/ AAAA }**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.