

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 2.5 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido Cada comprimido revestido contém 80.7 mg de lactose monohidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação “2.5” num lado e “OLZ” no outro lado.

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 aconselhada 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 afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

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).

Doentes 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 factores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Doentes com 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.

Sexo

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam de ser alterados por rotina para as doentes do sexo feminino relativamente aos doentes do sexo masculino.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores.

Quando está presente mais do que um factor 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).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa 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

A olanzapina não está aprovada para o tratamento da demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, não sendo recomendada a sua utilização neste grupo de doentes, 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 factores 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 factores 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%, respectivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam factores de risco preexistentes. A idade >75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como factores 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 efectiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana 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, mioglobínúria (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 hiperglicémia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoadidose 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 factor 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 agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, devem ser vigiados para detectar 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 factores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detectar 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 dislipidémia e em doentes com factores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, 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.

Actividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma actividade 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 íleus parálticos e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, ALT e 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 pré-existentes 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, radioterapia 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 (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, tal como com outros antipsicóticos, 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, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

Tromboembolismo

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

Actividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que actuem a nível central e com álcool. Como exhibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos directos e indirectos 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 factores 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 factores de risco.

Discinésia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinésia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinésia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinésia 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. Tal como com qualquer outro antipsicótico, 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, prospectivo, 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 reacções adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metaléctricos e aumento dos níveis de prolactina. Os resultados a longo prazo associados a estes acontecimentos não foram estudados e continuam a ser desconhecidos (ver secções 4.8 e 5.1).

Lactose

Os comprimidos de OLANZAPINA CIPLA contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

População pediátrica

Só foram efectuados estudos de interacção em adultos.

Interações potenciais que afectam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afectar 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% respectivamente. 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 activado 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 directos e indirectos. A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interacção especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias activas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interacção quando co-administrada com lítio ou liperideno.

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

Actividade 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 anti-pankinsónicos 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 pretenderem 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 justificarem 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 reacções 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 efectuado 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.

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

Adultos

As reacções 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 tabular das reacções adversas

A tabela que se segue indica as reacções adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. 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 ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

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

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso			
Sonolência	Vertigens Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento ocular) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) Sintomas de descontinuação ^{7,12}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
		Epistaxis ⁹	
Cardiopatias			
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) ¹¹
Vasculopatias			
Hipotensão ortostática ¹⁰		Troboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)	
Doenças gastrointestinais			
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹	Pancreatite ¹¹
Afecções hepatobiliares			
	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) ¹¹
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
	Exantema	Reacção de fotosensibilidade Alopécia	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias			
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹	Hesitação urinária

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama			
	Disfunção eréctil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰		
Exames complementares de diagnóstico			
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹⁰ Elevação da gama glutamiltransferase ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total	
			Desconhecido
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			
			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)

¹Observou-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%), $\geq 15\%$ (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% respectivamente).

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

³Observado 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).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 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 (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado 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).

⁶Em 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 pré-existente 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.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudção, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸ 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.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

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

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

¹²Acontecimento 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 6 meses.

Informação adicional sobre populações especiais

Em ensaios clínicos em doentes idosos com demência, o tratamento com olanzapina foi associado a um aumento no 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 parkinsoniana 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 factor potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis (>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 reacções adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reacções 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.

Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso $> 7\%$ 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 $\geq 7\%$, 35,3% aumentaram $\geq 15\%$ e 29,1% aumentaram $\geq 25\%$ do seu peso corporal basal.

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

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ 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).

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

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 cardio-respiratória. 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 activado). A administração concomitante de carvão activado 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 simpato-miméticos com actividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detectar 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: diazepinas, oxazepinas e benzodiazepinas código ATC: N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco 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_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; receptores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e receptores histamínicos H₁. 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 5HT₂ do que para os receptores da dopamina D₂ e maior para a actividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu selectivamente a activação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (M10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de evitar, um teste indicativo de actividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalépsia, 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_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fótons por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ 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 esquizoaffectivas 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 co-terapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (co-terapêutica 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 co-terapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a co-terapêutica 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 sindrómicos (diagnósticos).

População pediátrica

A experiência com adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) está limitada aos dados de eficácia a curto prazo no tratamento da esquizofrenia (6 semanas) e da mania associada à perturbação bipolar I (3 semanas), com 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 há dados sobre a manutenção do efeito, e existem dados limitados sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8).

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 afectada 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 α_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 hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos actividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A actividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a semivida 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 semivida 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 semivida 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 semivida 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 radioactivamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Fumadores

Em indivíduos fumadores com disfunção hepática ligeira, a semivida de eliminação média (39,3 h) foi prolongada e a depuração (18,0 l/h) foi reduzida de modo análogo a indivíduos não fumadores saudáveis (48,8 h e 14,1 l/h, respectivamente).

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida 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 semivida 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 factores 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: hipoactividade, 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 - 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 neutropénia reversível, trombocitopénia 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 afectada pela sedação. Os ciclos de cio foram afectados 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 actividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou actividade 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
Amido de milho
Hidroxiopropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido
Opadry II Branco contendo:
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Polietilenoglicol 3000
Glicerilo, triacetato

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blisters de alumínio formadas a frio em embalagens de 28 ou 56 comprimidos.

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

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
RU

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/001 - OLANZAPINA Cipla -2.5 mg comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.

EU/1/07/426/002 - OLANZAPINA Cipla - 2.5 mg comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.

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

Data da primeira autorização: 14 Novembro 2007

Data da última renovação: 01 de Outubro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 5 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 161.3 mg de lactose monohidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Olanzapina Cipla 5 mg comprimidos revestidos:

Comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação "OLZ 5" num lado e "NEO" no outro lado.

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 aconselhada 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 afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

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).

Doentes 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 factores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Doentes com 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.

Sexo

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam de ser alterados por rotina para as doentes do sexo feminino relativamente aos doentes do sexo masculino.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores.

Quando está presente mais do que um factor 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).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa 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

A olanzapina não está aprovada para o tratamento da demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, não sendo recomendada a sua utilização neste grupo de doentes, 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 factores 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 factores 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%, respectivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam factores de risco preexistentes. A idade >75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como factores 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 efectiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana 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, mioglobínúria (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, hiperglicémia 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 aumento do peso corporal o qual pode ser um factor 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 agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, devem ser vigiados para detectar 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 factores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detectar 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 dislipidémia e em doentes com factores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, 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.

Actividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma actividade 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 ileus parálticos e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, ALT e 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 pré-existentes 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, radioterapia 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] ≥ 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, tal como com outros antipsicóticos, 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, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

Tromboembolismo

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

Actividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que actuem a nível central e com álcool. Como exhibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos directos e indirectos 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 factores 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 factores de risco.

Discinésia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinésia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinésia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinésia 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. Tal como com qualquer outro antipsicótico, 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, prospectivo, 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 reacções adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metalíticos e aumento dos níveis de prolactina. Os resultados a longo prazo associados a estes acontecimentos não foram estudados e continuam a ser desconhecidos (ver secções 4.8 e 5.1).

Lactose

Os comprimidos de OLANZAPINA CIPLA contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

População pediátrica

Só foram efectuados estudos de interacção em adultos.

Interações potenciais que afectam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afectar 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% respectivamente. 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 activado 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 directos e indirectos. A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interacção especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias activas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interacção quando co-administrada com lítio ou liperideno.

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

Actividade 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 anti-pankinsónicos 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 pretenderem 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 justificarem 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 reacções 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 efectuado 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.

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

Adultos

As reacções 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 tabular das reacções adversas

A tabela que se segue indica as reacções adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. 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 ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

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

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso			
Sonolência	Vertigens Acatísia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento ocular) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7,12}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
		Epistaxis ⁹	
Cardiopatias			
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4)
Vasculopatias			
Hipotensão ortostática ¹⁰		Troboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)	Troboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas)
Doenças gastrointestinais			
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹	Pancreatite ¹¹
Afecções hepatobiliares			
	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) ¹¹
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
	Exantema	Reacção de fotosensibilidade Alopécia	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹
Doenças renais e urinárias			
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰		
Exames complementares de diagnóstico			
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹⁰ Elevação da gama glutamiltransferase ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total	
			Desconhecido
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			
			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)

¹Observou-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% respectivamente).

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

³Observado 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).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 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 (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado 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).

⁶Em 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 pré-existente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinesia tardia e/ou outras síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudorese, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vômitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸ 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.

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 6 meses.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

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

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

¹²Acontecimento 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.

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 parkinsoniana 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 factor potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis (>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 reacções adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reacções 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.

Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso $> 7\%$ 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.

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

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ 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).

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

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 cardio-respiratória. 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 activado). A administração concomitante de carvão activado 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 actividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detectar 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: diazepinas, oxazepinas e tiazepinas código ATC: N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco 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_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; receptores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e receptores histamínicos H₁. 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 5HT₂ do que para os receptores da dopamina D₂ e maior para a actividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu selectivamente a activação 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 actividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalépsia, 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_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fótons por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ 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 esquizoaffectivas 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 co-terapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (co-terapêutica 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 vantagens 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 co-terapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a co-terapêutica 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

A experiência com adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) está limitada aos dados de eficácia a 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 há dados sobre a manutenção do efeito, e existem dados limitados sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8).

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 afectada 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 α_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 hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos actividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A actividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a semivida 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 semivida 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 semivida 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 semivida 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.

Fumadores Em indivíduos fumadores com disfunção hepática ligeira, a semivida de eliminação média (39,3 h) foi prolongada e a depuração (18,0 l/h) foi reduzida de modo análogo a indivíduos não fumadores saudáveis (48,8 h e 14,1 l/h, respectivamente).

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida 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 semivida 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 factores 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: hipoactividade, 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 - 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 afectada pela sedação. Os ciclos de cio foram afectados 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 actividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou actividade 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 FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido
Opadry II Branco contendo:
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Polietilenoglicol 3000
Glicerilo, triacetato

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blisters de alumínio formadas a frio em embalagens de 28 ou 56 comprimidos.

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

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
RU

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/003 - OLANZAPINA Cipla – 5 mg - comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.

EU/1/07/426/004 - OLANZAPINA Cipla – 5 mg – comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.

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

Data da primeira autorização: 14 Novembro 2007

Data da última renovação: 01 de Outubro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 7.5 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 7,5 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 242 mg de lactose monohidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Olanzapina Cipla 7,5 mg comprimidos revestidos:

Comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravatura “OLZ 7.5” num lado e “NEO” no outro lado.

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 aconselhada 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 afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

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).

Doentes 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 factores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Doentes com 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.

Sexo

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam de ser alterados por rotina para as doentes do sexo feminino relativamente aos doentes do sexo masculino.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores.

Quando está presente mais do que um factor 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).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa 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

A olanzapina não está aprovada para o tratamento da demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, não sendo recomendada a sua utilização neste grupo de doentes, 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 factores 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 factores 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%, respectivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam factores de risco preexistentes. A idade >75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como factores 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 efectiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana 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, mioglobínúria (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 hiperglicémia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoadidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente aumento do peso corporal o qual pode ser um factor 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 agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, devem ser vigiados para detectar 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 factores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detectar 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 dislipidémia e em doentes com factores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, 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.

Actividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma actividade 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 ileus parálticos e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, ALT e 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 pré-existentes 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, radioterapia 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 (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, tal como com outros antipsicóticos, 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, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

Tromboembolismo

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

Actividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que actuem a nível central e com álcool. Como exhibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos directos e indirectos 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 factores que podem diminuir o limiar convulsivo. Tem sido notificada a ocorrência de convulsões em doentes tratados com olanzapina. Na maioria destes casos foi notificada uma história prévia de convulsões ou de factores de risco.

Discinésia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinésia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinésia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinésia 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. Tal como com qualquer outro antipsicótico, 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, prospectivo, 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 reacções adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina. Os resultados a longo prazo associados a estes acontecimentos não foram estudados e continuam a ser desconhecidos (ver secções 4.8 e 5.1).

Lactose

Os comprimidos de OLANZAPINA GIPLA contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

População pediátrica

Só foram efectuados estudos de interacção em adultos.

Interações potenciais que afectam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afectar 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% respectivamente. 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 activado 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 directos e indirectos. A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interacção especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias activas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interacção quando co-administrada com lítio ou liperideno.

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

Actividade 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 anti-pankinsónicos 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 pretenderem 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 justificarem 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 reacções 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 efectuado 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.

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

Adultos

As reacções 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 tabular das reacções adversas

A tabela que se segue indica as reacções adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. 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 ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

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

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso			
Sonolência	Vertigens Acatísia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foi uma história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento ocular giratório) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7,12}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
		Epistaxis ⁹	
Cardiopatias			
		Bradicárdia Prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) ¹¹
Vasculopatias			
Hipotensão ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)	
Doenças gastrointestinais			
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹	Pancreatite ¹¹
Afecções hepatobiliares			
	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) ¹¹
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
	Exantema	Reacção de fotosensibilidade Alopécia	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹
Doenças renais e urinárias			
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹	
Doenças dos órgãos genitais e da mama			

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
	Disfunção eréctil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰		
Exames complementares de diagnóstico			
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹¹ Elevação da gama glutamiltransferas e ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total	
			Desconhecido
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			
			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)

¹Observou-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 (2,8%). 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% respectivamente).

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

³Observado 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).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 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 (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado 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).

⁶Em 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 pré-existente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinésia tardia e/ou outros síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudção, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸ 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.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

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

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

¹²Acontecimento 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 24 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 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 factor potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis (>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 reacções adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reacções 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.

Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso $> 7\%$ 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.

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

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ 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).

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

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 cardio-respiratória. 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 activado). A administração concomitante de carvão activado 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 actividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detectar 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: diazepinas, oxazepinas e tiazepinas código ATC: N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco 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_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; receptores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α adrenérgicos e receptores histamínicos H₁. 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 5HT₂ do que para os receptores da dopamina D₂ e maior para a actividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu selectivamente a activação 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 actividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalépsia, 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_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fótons por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ 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 esquizofrênicos, 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 esquizoaffectivas 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 co-terapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (co-terapêutica 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 co-terapêutica de 12 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a co-terapêutica 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 sindrómicos (diagnósticos).

População pediátrica

A experiência com adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) está limitada aos dados de eficácia a 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 há dados sobre a manutenção do efeito, e existem dados limitados sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8).

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 afectada 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 α_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 hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos actividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A actividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a semivida 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 semivida 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 semivida 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 semivida 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 radioactivamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Fumadores

Em indivíduos fumadores com disfunção hepática ligeira, a semivida de eliminação média (39,3 h) foi prolongada e a depuração (18,0 l/h) foi reduzida de modo análogo a indivíduos não fumadores saudáveis (48,8 h e 14,1 l/h, respectivamente).

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida 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 semivida 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 factores 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: hipoactividade, 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 - 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 neutropénia reversível, trombocitopénia ou apania em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [AUC] é 17 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 afectada pela sedação. Os ciclos de cio foram afectados 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 actividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou actividade 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
Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido
Opadry II Branco contendo:
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Polietilenoglicol 3000

Glicerilo, triacetato

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blisters de alumínio formadas a frio em embalagens de 28 ou 56 comprimidos.

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

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
RU

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/005 - OLANZAPINA Cipla – 7.5 mg – comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.

EU/1/07/426/006 - OLANZAPINA Cipla – 7.5 mg – comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.

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

Data da primeira autorização: 14 Novembro 2007

Data da última renovação: 01 de Outubro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Medicamento já não autorizado

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 10 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 10 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 322.6 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Olanzapina Cipla 10 mg comprimidos revestidos:

Comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação “OLZ 10” num lado e “NEO” no outro lado.

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 aconselhada 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 afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

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).

Doentes 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 factores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Doentes com 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.

Sexo

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam de ser alterados por rotina para as doentes do sexo feminino relativamente aos doentes do sexo masculino.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores.

Quando está presente mais do que um factor 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).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa 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

A olanzapina não está aprovada para o tratamento da demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, não sendo recomendada a sua utilização neste grupo de doentes, 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 factores 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 factores 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%, respectivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam factores de risco preexistentes. A idade >75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como factores 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 efectiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana 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, mioglobínúria (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, hiperglicémia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoadidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente aumento do peso corporal o qual pode ser um factor 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 agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, devem ser vigiados para detectar 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 factores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detectar 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 dislipidémia e em doentes com factores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, 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.

Actividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma actividade 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 ileus parálticos e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, ALT e 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 pré-existentes 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, radioterapia 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 (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, tal como com outros antipsicóticos, 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, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

Tromboembolismo

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

Actividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que actuem a nível central e com álcool. Como exhibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos directos e indirectos 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 factores 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 factores de risco.

Discinésia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinésia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinésia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinésia 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. Tal como com qualquer outro antipsicótico, 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, prospectivo, 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 reacções adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metalíticos e aumento dos níveis de prolactina. Os resultados a longo prazo associados a estes acontecimentos não foram estudados e continuam a ser desconhecidos (ver secções 4.8 e 5.1).

Lactose

Os comprimidos de OLANZAPINA CIPLA contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

População pediátrica

Só foram efectuados estudos de interacção em adultos.

Interações potenciais que afectam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afectar 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% respectivamente. 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 activado 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 directos e indirectos. A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interacção especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias activas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interacção quando co-administrada com lítio ou loperideno.

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

Actividade 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 anti-pankínsonicos 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 pretenderem 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 justificarem 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 reacções 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 efectuado 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.

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

Adultos

As reacções 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 tabular das reacções adversas

A tabela que se segue indica as reacções adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. 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 ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

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

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso			
Sonolência	Vertigens Acatísia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões. ¹¹ Distonia (incluindo movimento ocular) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7,12}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
		Epistaxis ⁹	
Cardiopatias			
		Bradicárdia Prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4) ¹¹
Vasculopatias			
Hipotensão ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)	
Doenças gastrointestinais			
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹	Pancreatite ¹¹
Afecções hepatobiliares			
	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) ¹¹
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
	Exantema	Reacção de fotosensibilidade Alopécia	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹
Doenças renais e urinárias			
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama			
	Disfunção eréctil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰		
Exames complementares de diagnóstico			
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹¹ Elevação da gama glutamiltransferase ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total	
			Desconhecido
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais			
			Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)

¹Observou-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% respectivamente).

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

³Observado 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).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 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 (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado 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).

⁶Em 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, acatísia e distonia em comparação com doses tituladas de haloperidol. Na ausência de informação detalhada de história individual pré-existente de distúrbios nos movimentos extrapiramidais agudos e tardios, não se pode concluir presentemente que a olanzapina produza menos discinésia tardia e/ou outras síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸ 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.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

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

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

¹²Acontecimento 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 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 factor potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis (>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 reacções adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reacções 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.

Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

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

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso $> 7\%$ 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.

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

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ 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).

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

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 cardio-respiratória.

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 activado). A administração concomitante de carvão activado 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 actividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detectar 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: diazepinas, oxazepinas e tiazepinas código ATC: N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco 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_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; receptores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e receptores histamínicos H₁. 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 5HT₂ do que para os receptores da dopamina D₂ e maior para a actividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu selectivamente a activação 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 actividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalépsia, 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_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fotões por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ 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 esquizoaffectivas 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 co-terapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (co-terapêutica 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 38,5%, $p=0,055$).

Num estudo de co-terapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a co-terapêutica 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

A experiência com adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) está limitada aos dados de eficácia a 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 há dados sobre a manutenção do efeito, e existem dados limitados sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8).

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 afectada 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 α_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 hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos actividade

farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A actividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a semivida 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 semivida 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 semivida 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 semivida 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 radioactivamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Fumadores Em indivíduos fumadores com disfunção hepática ligeira, a semivida de eliminação média (39,3 h) foi prolongada e a depuração (18,0 l/h) foi reduzida de modo análogo a indivíduos não fumadores saudáveis (48,8 h e 14,1 l/h, respectivamente).

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida 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 semivida 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 factores 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: hipoactividade, 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 - 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 neutropénia reversível, trombocitopénia 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 afectada pela sedação. Os ciclos de cio foram afectados 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 actividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou actividade 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 FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido
Opadry II Branco contendo:
Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Lactose mono-hidratada
Polietilenoglicol 3000
Glicerilo, triacetato

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blisters de alumínio formadas a frio em embalagens de 28 ou 56 comprimidos.

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

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW

RU

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/007 - OLANZAPINA Cipla – 10 mg comprimidos revestidos - 7 comprimidos, por caixa.

EU/1/07/426/008 - OLANZAPINA Cipla – 10 mg comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.

EU/1/07/426/009 - OLANZAPINA Cipla – 10 mg comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.

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

Data da primeira autorização: 14 Novembro 2007

Data da última renovação: 01 de Outubro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 15 mg comprimidos revestidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 15 mg de olanzapina.

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido revestido contém 315 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Comprimidos revestidos, convexos, elípticos, azuis, com a gravação “NEO” num lado e lisos do outro lado.

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 aconselhada 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 afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

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).

Doentes 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 factores clínicos o justifiquem (ver secção 4.4).

Doentes com 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.

Sexo

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam de ser alterados por rotina para as doentes do sexo feminino relativamente aos doentes do sexo masculino.

Fumadores

A dose inicial e o intervalo da dose não necessitam por rotina de ser alterados para não-fumadores relativamente a fumadores.

Quando está presente mais do que um factor 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).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa 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

A olanzapina não está aprovada para o tratamento da demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, não sendo recomendada a sua utilização neste grupo de doentes, 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 factores 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 factores 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%, respectivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam factores de risco preexistentes. A idade >75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como factores 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 efectiva mais baixa da medicação anti-Parkinsoniana (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsoniana 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, mioglobínúria (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, hiperglicémia 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 factor de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, por exemplo 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 agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, devem ser vigiados para detectar sinais e sintomas de hiperglicémia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com factores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detectar 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 dislipidémia e em doentes com factores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer agente antipsicótico, incluindo OLANZAPINA CIPLA, 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.

Actividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma actividade 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 íleus parálticos e situações com ele relacionadas.

Função hepática

Foram observadas frequentemente, especialmente na fase inicial do tratamento, elevações assintomáticas transitórias das aminotransferases hepáticas, ALT e 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 pré-existentes 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 (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 de Fredericia 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, tal como com outros antipsicóticos, 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, hipocaliémia ou hipomagnesiémia.

Tromboembolismo

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

Actividade do SNC

Devido aos efeitos primários no sistema nervoso central da olanzapina, aconselha-se precaução quando for administrada em combinação com outros medicamentos que actuem a nível central e com álcool. Como exibe *in vitro* antagonismo à dopamina, a olanzapina pode antagonizar os efeitos directos e indirectos 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 factores 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 factores de risco.

Discinésia tardia

Em estudos comparativos com a duração de um ano ou menos, a olanzapina foi associada a uma baixa incidência, estatisticamente significativa, da discinésia emergente do tratamento. Contudo, o risco de discinésia tardia aumenta com a exposição a longo prazo e, por isso, se aparecerem num doente a ser tratado com olanzapina sinais ou sintomas de discinésia 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. Tal como com qualquer outro antipsicótico, 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, prospectivo, 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 reacções adversas, incluindo aumento de peso, alterações dos parâmetros metabólicos e aumento dos níveis de prolactina. Os resultados a longo prazo associados a estes acontecimentos não foram estudados e continuam a ser desconhecidos (ver secções 4.8 e 5.1).

Lactose

Os comprimidos de OLANZAPINA GIPLA contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

População pediátrica

Só foram efectuados estudos de interacção em adultos.

Interações potenciais que afectam a olanzapina

Uma vez que a olanzapina é metabolizada pelo CYP1A2, as substâncias que especificamente podem induzir ou inibir esta isoenzima podem afectar 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% respectivamente. 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 activado 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 directos e indirectos. A olanzapina não inibe as principais isoenzimas do CYP450 *in vitro* (ex. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Assim, não se espera nenhuma interacção especial, tal como comprovado nos estudos *in vivo*, onde não se encontrou uma inibição do metabolismo das seguintes substâncias activas: antidepressivos tricíclicos (representando maioritariamente a via CYP2D6), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ou diazepam (CYP3A4 e 2C19).

A olanzapina não mostrou interacção quando co-administrada com lítio ou loperideno.

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

Actividade 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 anti-pankinsónicos 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 pretenderem 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 justificarem 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 reacções 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 efectuado 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.

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

Adultos

As reacções 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 tabular das reacções adversas

A tabela que se segue indica as reacções adversas e investigações laboratoriais observadas em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. Para cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. 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 ($< 1/10.000$), desconhecidos (não puderam ser estimados a partir dos dados disponíveis).

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

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças do sistema nervoso			
Sonolência	Vertigens Acatísia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinésia ⁶	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões ¹¹ . Distonia (incluindo movimento oculógico) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² \ Sintomas de descontinuação ^{7,12}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
		Epistaxis ⁹	
Cardiopatias			
		Bradicárdia Prolongamento do intervalo QTc (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação e morte súbita (ver secção 4.4)
Vasculopatias			
Hipotensão ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4)	
Doenças gastrointestinais			
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹	Pancreatite ¹¹
Afecções hepatobiliares			
	Elevação transitória e assintomática das aminotransferases hepáticas (ALT, AST), especialmente no início do tratamento (ver secção 4.4)		Hepatite (incluindo lesões hepáticas hepatocelulares, colestásticas ou mistas) ¹¹
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
	Exantema	Reacção de fotosensibilidade Alopécia	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹
Doenças renais e urinárias			
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros
Doenças dos órgãos genitais e da mama			
	Disfunção erétil em Homens Diminuição da libido em homens e mulheres	Amenorreia Aumento mamário Galactorreia nas mulheres Ginecomastia/aumento mamário nos homens	Priapismo ¹²
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
	Astenia Fadiga Edema Pirexia ¹⁰		
Exames complementares de diagnóstico			
Elevação dos níveis de prolactina no plasma ⁸	Aumento da fosfatase alcalina ¹⁰ Elevação da creatina fosfoquinase ¹¹ Elevação da gama glutamiltransferase ¹⁰ Elevação do ácido úrico ¹⁰	Aumento da bilirrubina total	

¹Observou-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% respectivamente).

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

³Observado 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).

⁴Observado para níveis basais normais em jejum ($< 5,56$ mmol/l) que aumentaram para elevados (≥ 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 (≥ 7 mmol/l).

⁵Observado 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).

⁶Em 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 pré-existente 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.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como suduação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

⁸ 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.

⁹Acontecimento adverso identificado em estudos clínicos na Base de Dados Integrada da olanzapina.

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

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

¹²Acontecimento 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 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 parkinsoniana 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 factor potencial poderá ter sido o nível elevado de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis (>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 reacções adversas notificadas com maior frequência por doentes adolescentes (13-17 anos) do que por doentes adultos, bem como as reacções adversas identificadas apenas em ensaios clínicos de curto prazo com doentes adolescentes. Um aumento de peso

cl 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.

Para cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

<p>Doenças do metabolismo e da nutrição <i>Muito frequentes:</i> Aumento de peso¹³, elevação dos níveis dos triglicéridos¹⁴, aumento de apetite <i>Frequentes:</i> Aumento dos níveis de colesterol¹⁵</p>
<p>Doenças do sistema nervoso <i>Muito frequentes:</i> sedação (incluindo hipersônia, letargia, sonolência).</p>
<p>Doenças gastrointestinais <i>Frequentes:</i> Secura de boca.</p>
<p>Afeções hepatobiliares <i>Muito frequentes:</i> elevações das aminotransferases hepáticas (ALT e AST; ver secção 4.4).</p>
<p>Exames complementares de diagnóstico <i>Muito frequentes:</i> diminuição da bilirrubina total, elevação da GGT, elevação dos níveis de prolactina no plasma¹⁶</p>

¹³ Após um tratamento de curta duração (duração mediana 22 dias) um aumento de peso $> 7\%$ 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.

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

¹⁵ Foram frequentes as alterações de níveis iniciais normais de colesterol em jejum ($< 4,39$ mmol/l) para elevados ($\geq 5,17$ 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).

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

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 cardio-respiratória. 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 activado). A administração concomitante de carvão activado 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 actividade beta-agonista, dado que a estimulação beta pode piorar a hipotensão. É necessária uma monitorização cardiovascular para detectar 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: diazepinas, oxazepinas e tiazepinas código ATC: N05A H03.

Efeitos farmacodinâmicos

A olanzapina é um agente antipsicótico, antimaníaco 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_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; receptores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e receptores histamínicos H₁. 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 5HT₂ do que para os receptores da dopamina D₂ e maior para a actividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos electrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu selectivamente a activação 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 actividade 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_{2A} do que dos dopamina D₂. Além disso, um estudo de Imagem por Tomografia Computadorizada de Emissão de Fótons por Feixe Único (SPECT) em doentes esquizofrénicos revelou que os doentes que respondiam à olanzapina tinham uma ocupação estriatal dos D₂ 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 esquizoaffectivas 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 co-terapêutica em doentes tratados com lítio ou valproato durante um mínimo de 2 semanas, a adição de olanzapina 10 mg (co-terapêutica 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 co-terapêutica de 18 meses com doentes em episódio maníaco ou misto estabilizados com olanzapina e um estabilizador do humor (lítio ou valproato), a co-terapêutica 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 sindrómicos (diagnósticos).

População pediátrica

A experiência com adolescentes (entre os 13 e os 17 anos de idade) está limitada aos dados de eficácia a 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 há dados sobre a manutenção do efeito, e existem dados limitados sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8).

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 afectada 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 α_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 hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2-hidroximetil, ambos exibindo significativamente menos actividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A actividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a semivida 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 semivida 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 semivida 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 semivida 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 metabólitos.

Fumadores

Em indivíduos fumadores com disfunção hepática ligeira, a semivida de eliminação média (39,3 h) foi prolongada e a depuração (18,0 l/h) foi reduzida de modo análogo a indivíduos não fumadores saudáveis (48,8 h e 14,1 l/h, respectivamente).

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a semivida 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 semivida 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 factores 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: hipoactividade, 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 - 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 neutropénia reversível, trombocitopénia 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 afectada pela sudação. Os ciclos de cio foram afectados 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 actividade da descendência.

Mutagenicidade

A olanzapina não demonstrou actividade 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
Amido de milho
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido
Opadry Azul contendo
Hipromelose (E67)
Dióxido de titânio (E171)
Polietilenoglicol 6000
Laca de alumínio de indigotina (E132)
Laca de alumínio de azul brilhante (E133)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tiras de blisters de alumínio formadas a frio em embalagens de 28 ou 56 comprimidos.

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

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House
Hillbrow Road
Esher
Surrey
KT10 9NW
RU

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/010 - OLANZAPINA Cipla –15 mg – comprimidos revestidos - 28 comprimidos, por caixa.

EU/1/07/426/011 - OLANZAPINA Cipla – 15 mg – comprimidos revestidos - 56 comprimidos, por caixa.

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

Data da primeira autorização: 14 Novembro 2007

Data da última renovação: 01 de Outubro 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <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**
- E.**

Medicamento já não autorizado

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park
Paola, PLA 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 Atualizados

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados 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. 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)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas no PGR apresentado no Módulo 1.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Além disso deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já nãc autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 2,5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido contém 2,5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo.

**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 ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11 NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, RU
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/001 28 comprimidos revestidos
EU/1/07/426/002 56 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BREVETÉ

Olanzapina Cipla 2,5 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS TIRAS BLISTERS DE ALUMÍNIO FORMADAS A FRIO**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 2,5 mg comprimidos revestidos
Olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido contém 5 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo.

**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 ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, RU
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/003 28 comprimidos revestidos
EU/1/07/426/004 56 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BULANTE

Olanzapina Cipla 5 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS TIRAS BLISTERS DE ALUMÍNIO FORMADAS A FRIO**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 5 mg comprimidos revestidos
Olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Medicamento não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 7,5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido contém 7,5 mg de olanzapina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo.

**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 e das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, RU
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/005 28 comprimidos revestidos
EU/1/07/426/006 56 comprimidos revestidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRANLE

Olanzapina Cipla 7,5 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS TIRAS BLISTERS DE ALUMÍNIO FORMADAS A FRIO**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 7,5 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 10 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido contém 10 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos
28 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo.

**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 ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, UK
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/007 7 comprimidos revestidos
EU/1/07/426/008 28 comprimidos revestidos
EU/1/07/426/009 56 comprimidos revestidos

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 Cipla 10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

TIRAS BLISTERS DE ALUMÍNIO FORMADAS A FRIO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 10 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
CARTONAGEM DE COMPRIMIDOS REVESTIDOS EM BLISTERS**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 15 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido revestido contém 15 mg de olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada. Para mais informações, ver folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos revestidos
56 comprimidos revestidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo.

**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 ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem.

Conservar abaixo de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, RU
Tel: +44 (0)1372 461407
Fax: +44 (0)1372 461401

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/426/010 28 comprimidos revestidos
EU/1/07/426/011 56 comprimidos revestidos

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 Cipla 15 mg

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGEM “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS TIRAS *BLISTERS* DE ALUMÍNIO FORMADAS A FRIO**

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Olanzapina Cipla 15 mg comprimidos revestidos
olanzapina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Cipla (EU) Ltd

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

4. NÚMERO DO LOTE

Lot.:

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto Informativo: informação para o utilizador

OLANZAPINA CIPLA 2,5 mg comprimidos revestidos
OLANZAPINA CIPLA 5 mg comprimidos revestidos
OLANZAPINA CIPLA 7,5 mg comprimidos revestidos
OLANZAPINA CIPLA 10 mg comprimidos revestidos
OLANZAPINA CIPLA 15 mg comprimidos revestidos
olanzapina

Leia com atenção todo este folheto antes de de começar a tomar 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.

O que contém este folheto:

1. O que é OLANZAPINA CIPLA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar OLANZAPINA CIPLA
3. Como tomar OLANZAPINA CIPLA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar OLANZAPINA CIPLA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é OLANZAPINA CIPLA e para que é utilizado

OLANZAPINA CIPLA pertence a um grupo de medicamentos denominados antipsicóticos e é utilizado no tratamento das seguintes doenças:

- Esquizofrenia, uma doença com sintomas tais como ouvir, ver ou sentir coisas que não existem, ilusões, suspeitas injustas 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 CIPLA 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 CIPLA

Não tome OLANZAPINA CIPLA:

- se tem alergia à olanzapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).. Uma reacção 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 CIPLA.

- Não se recomenda o uso de OLANZAPINA CIPLA 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 CIPLA, 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 CIPLA. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade.
- observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar OLANZAPINA CIPLA. Antes de começar a tomar OLANZAPINA CIPLA, 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 Paralyticus)
- Doença do fígado ou rins
- Alterações sanguíneas
- Doença cardíaca
- Diabetes
- Convulsões

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 CIPLA não é para ser tomado por doentes que tenham menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e OLANZAPINA CIPLA

Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar OLANZAPINA CIPLA, se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo. Pode sentir-se sonolento se tomar OLANZAPINA CIPLA com antidepressivos ou com medicamentos para a ansiedade ou para o ajudar a dormir (tranquilizantes).

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomadorecentemente 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 anti-epiléptico e estabilizador do humor), fluvoxamina (um antidepressivo) ou ciprofloxacina (um antibiótico) - pode ser necessário alterar a sua dose de OLANZAPINA CIPLA..

OLANZAPINA CIPLA com álcool

Não tome qualquer bebida com álcool enquanto estiver a tomar OLANZAPINA CIPLA, visto que com álcool em simultâneo, pode 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 CIPLA podem passar para o leite materno.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram OLANZAPINA CIPLA 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 CIPLA. Se isto se verificar, não conduza nem trabalhe com quaisquer ferramentas ou máquinas. Informe o seu médico.

OLANZAPINA CIPLA contém lactose

Se o seu médico lhe disser que você tem intolerância a alguns tipos de açúcar, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar OLANZAPINA CIPLA

Tome este medicamento exactamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico informa-lo-á da quantidade de comprimidos de OLANZAPINA CIPLA que deve tomar e durante quanto tempo os deve continuar a tomar. A dose diária de OLANZAPINA CIPLA é entre 5 e 20 mg. Consulte o seu médico se os seus sintomas voltarem, mas não pare de tomar OLANZAPINA CIPLA a não ser que o seu médico lhe diga que pode fazer isso.

Deve tomar os seus comprimidos de OLANZAPINA CIPLA 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 de OLANZAPINA CIPLA são para administração oral. Deve engolir os comprimidos de OLANZAPINA CIPLA inteiros com água.

Se tomar mais OLANZAPINA CIPLA do que deveria:

Os doentes que tomarem mais OLANZAPINA CIPLA 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 CIPLA:

Tome os comprimidos assim que se lembrar. Não tome duas doses num dia.

Se parar de tomar OLANZAPINA CIPLA

Não pare de tomar os seus comprimidos só porque se sente melhor. É importante que continue a tomar OLANZAPINA CIPLA durante o tempo que o seu médico lhe indicou.

Se parar abruptamente de tomar OLANZAPINA CIPLA, 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 afectar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- Coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável pouco frequente que pode afectar 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 afectar 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 afectar 1 em cada 10 pessoas) incluem: alterações dos níveis de algumas células sanguíneas e gorduras em circulação; 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
- Tremor; movimentos musculares estacados (disquinésia);
- Prisão de ventre
- Secura de boca
- Erupção cutânea
- Falta de forças
- Fadiga extrema
- Retenção de fluido, 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 afectar 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); problemas no discurso;

A abrandamento do ritmo cardíaco;

- sensibilidade à luz; sangramento do nariz; distensão abdominal; 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;
- d doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes inexplicáveis;
- erecção prolongada e/ou dolorosa.

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 CIPLA pode agravar os sintomas.

Se tiver quaisquer efeitos secundários incluindo possíveis, efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

5. Como conservar OLANZAPINA CIPLA COMPRIMIDOS REVESTIDOS

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

OLANZAPINA CIPLA deve ser conservado na sua embalagem de origem. Guardar abaixo de 30°C.

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 CIPLA

- A substância activa é a olanzapina. Cada comprimido revestido de OLANZAPINA CIPLA contém 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg ou 15 mg da substância activa.
- Os outros componentes são:
- Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada (Ver também fim da secção 2 – informação importante de alguns dos componentes de Olanzapina Cipla), amido de milho, hidroxipropil-celulose, estearato de magnésio.
- Revestimento do comprimido:
- Comprimidos 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg: Opadry branco contendo hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), lactose mono-hidratada, polietilenoglicol 3000 e triacetato de glicerol
- Comprimidos de 15 mg: Opadry Azul contendo hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), polietilenoglicol 6000, laca de alumínio indigo-carmim (E132), laca de alumínio azul brilhante FCF (E133) e óxido de ferro preto (E172)

Qual o aspecto de OLANZAPINA CIPLA e conteúdo da embalagem

OLANZAPINA CIPLA 2,5 mg comprimidos revestidos consiste em comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação “2,5” num lado e “OLZ” no outro lado.

OLANZAPINA CIPLA 5 mg comprimidos revestidos consiste em comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação “5” num lado e “NEO” no outro lado.

OLANZAPINA CIPLA 7,5 mg comprimidos revestidos consiste em comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação “7,5” num lado e “NEO” no outro lado.

OLANZAPINA CIPLA 10 mg comprimidos revestidos consiste em comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação “10” num lado e “NEO” no outro lado.

OLANZAPINA CIPLA 15 mg comprimidos revestidos consiste em comprimidos revestidos, biconvexos, redondos, brancos, com a gravação “NEO” num lado e lisos do outro lado.

OLANZAPINA CIPLA 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg e 15 mg comprimidos revestidos são apresentados em embalagens *blister* de 28 e 56 comprimidos.

OLANZAPINA CIPLA 10 mg comprimidos revestidos são apresentados em embalagens *blister* de 7, 28 e 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado : Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Reino Unido.

Tel: +44 (0)1372 461407

Fax: +44 (0)1372 461401

Fabricante:

Pharmadox Healthcare Limited, KW20A Kordin Industrial Park, Paola, PLA 3000, Malta.

Tel: +356 21 808662

Fax: +356 21 808663

Este folheto foi revisto pela última vez em: { mês/AAAA }

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

Medicamento já não autorizado