

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 5 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 5 mg olanzapina

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido orodispersível contém 0,23 mg de aspartamo.

Lista total de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível

Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com 'B' gravado num 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 aconselhado após uma reavaliação clínica apropriada e deve ocorrer geralmente em intervalos não inferiores a 24 horas. A olanzapina pode ser administrada independentemente das refeições, dado que a absorção não é afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olazax Disperzi comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde serão facilmente engolidos. Alternativamente, pode ser dissolvido num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de maçã, leite ou café) imediatamente antes de administração.

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 disfunção renal e/ou hepática

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

Fumadores

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

Quando está presente mais do que um 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.

Nos casos onde forem necessários incrementos de dose de 2,5 mg, devem ser usados comprimidos Olazax Disperzi.

(Ver secções 4.5 e 5.2.).

População pediátrica

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

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

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

Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação 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. 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 fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olazax Disperzi, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente,

p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

Alterações lipídicas

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

Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleus paralítico 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 ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) sintomas agudos, tais como sudação, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

Intervalo QT

Em ensaios clínicos, foram pouco frequentes (0,1% a 1%) prolongamentos clinicamente significativos do intervalo QT corrigido (correção Fridericia QT [QTcF] ≥ 500 milésimos de segundo [msec] em qualquer altura após o início em doentes com um intervalo inicial QTcF- < 500 msec) em doentes tratados com olanzapina, sem diferenças significativas relativamente a acontecimentos cardíacos associados, comparativamente com placebo. Contudo, devem tomar-se precauções quando a olanzapina é prescrita com medicamentos conhecidos por aumentar o intervalo QTc, especialmente nos idosos, em doentes com síndrome de QT longo congénito, insuficiência cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, 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 fatores de risco para tromboembolismo venoso, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) (p.ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

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

Convulsões

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

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. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

Morte súbita cardíaca

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

População pediátrica

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

Fenilalanina

Olazax Disperzi comprimido orodispersível contém aspartamo, o qual é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação com adultos.

Interações potenciais que afetam a olanzapina

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

Indução do CYP1A2

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

Inibição do CYP1A2

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

Diminuição da biodisponibilidade

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

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

Potencial da olanzapina interferir com outros medicamentos

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

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

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

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

Atividade Geral sobre o SNC

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

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

Intervalo QTc

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se 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 reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg). As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

Os efeitos indesejáveis mais frequentes (observados em $\geq 1\%$ dos doentes) associados com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, elevação dos níveis de prolactina, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatísia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinésia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), erupção cutânea, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

Lista em forma de tabela das reações adversas

A tabela de reações adversas e investigações laboratoriais que se segue é baseada em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. 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 $< 1/10$), 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	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ 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	
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	Síndrome maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7, 12}	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ¹¹ Síndrome das pernas inquietas ¹¹		
Cardiopatias				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT _c (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 respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxis ⁹		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹ Hipersecreção salivar ¹¹	Pancreatite ¹¹	
Afeções 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	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Erupção cutânea	Reação de fotosensibilidade Alopécia		Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária, Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				
				Síndrome

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
				neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
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 ¹⁰ 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 de 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), $\geq 15\%$ foi frequente (4,2%) e $\geq 25\%$ foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente os doentes aumentarem $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ do peso corporal basal com a exposição a longo-prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

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

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 hipersónia, 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 de 22 dias), um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%), $\geq 15\%$ 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

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

Outras consequências da sobredosagem clinicamente significativas são: delírio, convulsões, coma, possível síndrome maligna dos neurolépticos, depressão respiratória, aspiração, hipertensão ou

hipotensão, arritmias cardíacas (< 2% dos casos de sobredosagem) e paragem cardiorrespiratória. Foram notificados casos fatais de sobredosagens agudas tão baixas como 450 mg, mas também foram notificados casos de sobrevivência com sobredosagens agudas de aproximadamente 2 g de olanzapina oral.

Tratamento

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psiclépticos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, 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 recetores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : < 100 nM) para a serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; recetores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e recetores histamínicos H₁. Estudos de comportamento em animais com olanzapina, indicaram que o antagonismo aos recetores 5HT, dopamina e colinérgicos, é consistente com o perfil de ligação aos recetores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os recetores da serotonina 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de um teste indicativo de atividade 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 recetores 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 esquizoafectivas e relacionadas, que incluiu 1481 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 prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ($p=0,001$) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

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

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

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à 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 atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade 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% de olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Insuficiência hepática

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

Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a 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 plasmática da olanzapina é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, género 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 fatores contribuem possivelmente para a maior exposição observada nos adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram aqueles característicos de compostos

neurolépticos potentes: hipoactividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e aumento de peso em depressão. 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 elevadas. 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, trombocitopenia ou anemia em alguns cães tratados com 8 ou 10 mg/kg/dia (exposição total à olanzapina [área debaixo da curva] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

Toxicidade Reprodutiva

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

Mutagenicidade

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

Carcinogenicidade

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol E 421
Celulose microcristalina
Aspartamo E 951
Crospovidona
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Alumínio/blisters de alumínio em embalagens de 28 & 56 comprimidos por embalagem

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/597/001

EU/1/09/597/006

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

Data da primeira autorização: 10.12.2009

Data da última renovação: 10.12.2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 10 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg olanzapina

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido orodispersível contém 0,46 mg de aspartamo.

Lista total de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível

Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com 'OL' gravado num lado e 'D' gravado 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).

4.3 Posologia e modo de administração

Adultos

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

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

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

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

refeições, dado que a absorção não é afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olazax Disperzi comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde serão facilmente engolidos. Alternativamente, pode ser dissolvido num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de maçã, leite ou café) imediatamente antes de administração.

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 disfunção renal e/ou hepática

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

Fumadores

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

Quando está presente mais do que um 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.

Nos casos onde forem necessários incrementos de dose de 2,5 mg, devem ser usados comprimidos Olazax Disperzi.

(Ver secções 4.5 e 5.2.).

População pediátrica

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

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

tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p.ex. pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

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

Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação 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. 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 fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olazax Disperzi, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente,

p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

Alterações lipídicas

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

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

Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleus paralítico 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 ($\geq 0,01\%$ 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, 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 fatores de risco para tromboembolismo venoso, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) (p.ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

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

Convulsões

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

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. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

Morte súbita cardíaca

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

População pediátrica

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

Fenilalanina

Olazax Disperzi comprimido orodispersível contém aspartamo, o qual é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação com adultos.

Interações potenciais que afetam a olanzapina

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

Indução do CYP1A2

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

Inibição do CYP1A2

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

ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

Diminuição da biodisponibilidade

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

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

Potencial da olanzapina interferir com outros medicamentos

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

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

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

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

Atividade Geral sobre o SNC

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

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

Intervalo QTc

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se 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 reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg). As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

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

Lista em forma de tabela das reações adversas

A tabela de reações adversas e investigações laboratoriais que se segue é baseada em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. 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 $< 1/10$), 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	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ 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	
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	Síndrome maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7, 12}	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		movimento oculógico) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ¹¹ Síndrome das pernas inquieta ¹¹		
Cardiopatias				
		Bradicárdia Prolongamento do intervalo QT _c (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 respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxis ⁹		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹ Hipersecreção salivar ¹¹	Pancreatite ¹¹	
Afeções 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	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Erupção cutânea	Reação de fotosensibilidade Alopécia		Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária,		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
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 ¹⁰ 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 de 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), $\geq 15\%$ foi frequente (4,2%) e $\geq 25\%$ foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente os doentes aumentarem $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ do peso corporal basal com a exposição a longo-prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

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 outras síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, 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.

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

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 $< 1/10$)

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.
Afeções 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 de 22 dias), um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%), $\geq 15\%$ 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência $> 10\%$) incluem-se: taquicardia,

agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência desde a sedação até ao coma.

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

Tratamento

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: psicodélicos, diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas, 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 recetores.

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : < 100 nM) para a serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; recetores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e recetores histamínicos H₁. Estudos de comportamento em animais com olanzapina, indicaram que o antagonismo aos recetores 5HT, dopamina e colinérgicos, é consistente com o perfil de ligação aos recetores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os recetores da serotonina 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de um teste indicativo de atividade 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 recetores 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 1481 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 prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ($p=0,001$) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

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

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

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até

cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à 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-hidroxiometil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a 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% de olanzapina marcada radioactivamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Insuficiência hepática

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

Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a 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 plasmática da olanzapina é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, género 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 fatores contribuem possivelmente para a maior

exposição observada nos adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram aqueles característicos de compostos neurolépticos potentes: hipoactividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e aumento de peso em depressão. 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 elevadas. 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 [área debaixo da curva] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

Toxicidade Reprodutiva

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

Mutagenicidade

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

Carcinogenicidade

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol E 421
Celulose microcristalina
Aspartamo E 951
Crospovidona
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Alumínio/blisters de alumínio em embalagens de 28 & 56 comprimidos por embalagem

Nem todos os tamanhos de embalagem podem ser comercializados

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/597/003

EU/1/09/597/008

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

Data da primeira autorização: 10.12.2009

Data da última renovação: 10.12.2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 15 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg olanzapina

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido orodispersível contém 0,69 mg de aspartamo

Lista total de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível

Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com 'OL' gravado num lado e 'E' gravado 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).

4.4 Posologia e modo de administração

Adultos

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

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

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

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

refeições, dado que a absorção não é afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olazax Disperzi comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde serão facilmente engolidos. Alternativamente, pode ser dissolvido num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de maçã, leite ou café) imediatamente antes de administração.

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 disfunção renal e/ou hepática

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

Fumadores

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

Quando está presente mais do que um 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.

Nos casos onde forem necessários incrementos de dose de 2,5 mg, devem ser usados comprimidos Olazax Disperzi.

(Ver secções 4.5 e 5.2.).

População pediátrica

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

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

tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p.ex. pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

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

Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação 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. 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 cetose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olazax Disperzi, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente,

p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

Alterações lipídicas

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

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

Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleus paralítico 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 ($\geq 0,01\%$ 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, 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 fatores de risco para tromboembolismo venoso, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) (p.ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

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

Convulsões

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

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. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

Morte súbita cardíaca

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

População pediátrica

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

Fenilalanina

Olazax Disperzi comprimido orodispersível contém aspartamo, o qual é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação com adultos.

Interações potenciais que afetam a olanzapina

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

Indução do CYP1A2

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

Inibição do CYP1A2

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

ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

Diminuição da biodisponibilidade

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

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

Potencial da olanzapina interferir com outros medicamentos

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

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

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

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

Atividade Geral sobre o SNC

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

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

Intervalo QTc

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se 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 reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg). As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

Os efeitos indesejáveis mais frequentes (observados em $\geq 1\%$ dos doentes) associados com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, elevação dos níveis de prolactina, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatísia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinésia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), erupção cutânea, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

Lista em forma de tabela das reações adversas

A tabela de reações adversas e investigações laboratoriais que se segue é baseada em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. 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 $< 1/10$), 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	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ 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	
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	Síndrome maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7, 12}	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		movimento oculógico) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ¹¹ Síndrome das pernas inquieta ¹¹		
Cardiopatias				
		Bradicárdia Prolongamento do intervalo QT _c (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 respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxis ⁹		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹ Hipersecreção salivar ¹¹	Pancreatite ¹¹	
Afeções 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	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Erupção cutânea	Reação de fotosensibilidade Alopécia		Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária,		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
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 ¹⁰ 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 de 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), $\geq 15\%$ foi frequente (4,2%) e $\geq 25\%$ foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente os doentes aumentarem $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ do peso corporal basal com a exposição a longo-prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

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 outras síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, 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.

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

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 $< 1/10$)

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.
Afeções 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 de 22 dias), um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%), $\geq 15\%$ 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência $> 10\%$) incluem-se: taquicardia,

agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência desde a sedação até ao coma.

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

Tratamento

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : < 100 nM) para a serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; recetores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e recetores histamínicos H₁. Estudos de comportamento em animais com olanzapina, indicaram que o antagonismo aos recetores 5HT, dopamina e colinérgicos, é consistente com o perfil de ligação aos recetores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os recetores da serotonina 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de um teste indicativo de atividade 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 recetores 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 1481 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 prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ($p=0,001$) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

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

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

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até

cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à 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 atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade 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% de olanzapina marcada radioactivamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Insuficiência hepática

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

Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a 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 plasmática da olanzapina é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, género 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 fatores contribuem possivelmente para a maior

exposição observada nos adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram aqueles característicos de compostos neurolépticos potentes: hipoactividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e aumento de peso em depressão. 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 elevadas. 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 [área abaixo da curva] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

Toxicidade Reprodutiva

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

Mutagenicidade

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

Carcinogenicidade

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol E 421
Celulose microcristalina
Aspartamo E 951
Crospovidona
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Alumínio/blisters de alumínio em embalagens de 28 & 56 comprimidos por embalagem

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/597/004
EU/1/09/597/009

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

Data da primeira autorização: 10.12.2009
Data da última renovação: 10.12.2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 20 mg comprimidos orodispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 20 mg olanzapina

Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido orodispersível contém 0,92 mg de aspartamo.

Lista total de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível

Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com ‘OL’ gravado num lado e ‘E’ gravado 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).

4.5 Posologia e modo de administração

Adultos

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

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

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

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

refeições, dado que a absorção não é afectada pelos alimentos. Deve ser considerada uma redução gradual da dose quando se descontinuar a olanzapina.

Olazax Disperzi comprimidos orodispersíveis devem ser colocados na boca, onde serão facilmente engolidos. Alternativamente, pode ser dissolvido num copo cheio de água ou outra bebida adequada (sumo de laranja, sumo de maçã, leite ou café) imediatamente antes de administração.

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 disfunção renal e/ou hepática

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

Fumadores

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

Quando está presente mais do que um 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.

Nos casos onde forem necessários incrementos de dose de 2,5 mg, devem ser usados comprimidos Olazax Disperzi.

(Ver secções 4.5 e 5.2.).

População pediátrica

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento

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

tratamento. Os fatores de risco que podem predispor esta população de doentes a um aumento da taxa de mortalidade incluem idade > 65 anos, disfagia, sedação, má nutrição, desidratação e situações clínicas pulmonares (p.ex. pneumonia com ou sem aspiração), ou uso concomitante de benzodiazepinas. No entanto, o número de casos de morte foi maior nos doentes tratados com olanzapina do que nos doentes tratados com placebo, independentemente destes fatores de risco.

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

Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsoniana e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação 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. 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 fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer medicamento antipsicótico, incluindo Olazax Disperzi, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente,

p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

Alterações lipídicas

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

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

Atividade anticolinérgica

Embora a olanzapina tenha demonstrado uma atividade anticolinérgica *in vitro*, a experiência durante os ensaios clínicos revelou uma baixa incidência de efeitos relacionados. Contudo, como a experiência clínica com olanzapina em doentes com doença concomitante é limitada, devem ser tomadas precauções quando for prescrita a doentes com hipertrofia prostática ou íleus paralítico 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 ($\geq 0,01\%$ 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, 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 fatores de risco para tromboembolismo venoso, deverão ser tomadas medidas para identificar e prevenir todos os possíveis fatores de risco de tromboembolismo venoso (TEV) (p.ex. imobilização dos doentes).

Atividade do SNC

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

Convulsões

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

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. Recomenda-se que a pressão arterial seja monitorizada em doentes com mais de 65 anos de idade.

Morte súbita cardíaca

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

População pediátrica

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

Fenilalanina

Olazax Disperzi comprimido orodispersível contém aspartamo, o qual é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram realizados estudos de interação com adultos.

Interações potenciais que afetam a olanzapina

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

Indução do CYP1A2

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

Inibição do CYP1A2

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

ciprofloxacina. Ao iniciar-se o tratamento com um inibidor do CYP1A2 deve considerar-se a diminuição da dose de olanzapina.

Diminuição da biodisponibilidade

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

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

Potencial da olanzapina interferir com outros medicamentos

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

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

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

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

Atividade Geral sobre o SNC

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

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

Intervalo QTc

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. As doentes devem ser alertadas para comunicarem ao seu médico se ficarem grávidas ou se 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 reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Num estudo efetuado em mulheres saudáveis a amamentar, a olanzapina foi excretada no leite materno. A exposição média por criança (mg/kg) no estado estacionário foi de 1,8% da dose de olanzapina administrada à mãe (mg/kg). As doentes devem ser avisadas para não amamentarem a criança, no caso de estarem a tomar olanzapina.

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Adultos

Os efeitos indesejáveis mais frequentes (observados em $\geq 1\%$ dos doentes) associados com o uso da olanzapina em ensaios clínicos foram sonolência, aumento de peso, eosinofilia, elevação dos níveis de prolactina, colesterol, glucose e triglicéridos (ver secção 4.4), glucosúria, aumento do apetite, vertigens, acatísia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinésia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas (ver secção 4.4), erupção cutânea, astenia, fadiga, pirexia, artralgia, aumento da fosfatase alcalina, elevação da gama glutamiltransferase, elevação do ácido úrico, elevação da creatina fosfoquinase e edema.

Lista em forma de tabela das reações adversas

A tabela de reações adversas e investigações laboratoriais que se segue é baseada em relatórios espontâneos e em ensaios clínicos. 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 $< 1/10$), 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	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia ¹⁰ 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	
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	Síndrome maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) ¹² Sintomas de descontinuação ^{7, 12}	

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		movimento oculógico) ¹¹ Discinésia tardia ¹¹ Amnésia ⁹ Disartria Gaguez ¹¹ Síndrome das pernas inquieta ¹¹		
Cardiopatias				
		Bradicárdia Prolongamento do intervalo QT _c (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 respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxis ⁹		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e boca seca	Distensão abdominal ⁹ Hipersecreção salivar ¹¹	Pancreatite ¹¹	
Afeções 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	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
	Erupção cutânea	Reação de fotosensibilidade Alopécia		Erupção a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia ⁹		Rabdomiólise ¹¹	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária,		

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
		Retenção urinária Hesitação urinária ¹¹		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais				
				Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
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 ¹⁰ 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 de 47 dias), foi muito frequente um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (22,2%), $\geq 15\%$ foi frequente (4,2%) e $\geq 25\%$ foi pouco frequente (0,8%). Foi muito frequente os doentes aumentarem $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ e $\geq 25\%$ do peso corporal basal com a exposição a longo-prazo (pelo menos 48 semanas), (64,4%, 31,7% e 12,3% respetivamente).

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 outras síndromes extrapiramidais tardios.

⁷Foram notificados sintomas agudos, tais como sudação, 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.

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

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 $< 1/10$)

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.
Afeções 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 de 22 dias), um aumento de peso $\geq 7\%$ do peso corporal basal (kg) foi muito frequente (40,6%), $\geq 15\%$ 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.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Entre os sintomas mais comuns da sobredosagem (com uma incidência $> 10\%$) incluem-se: taquicardia,

agitação/agressividade, disartria, sintomas extrapiramidais diversos e redução do nível de consciência desde a sedação até ao coma.

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

Tratamento

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Em estudos pré-clínicos, a olanzapina exibiu uma gama de afinidades aos recetores (K_i : < 100 nM) para a serotonina 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; dopamina D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; recetores colinérgicos muscarínicos M₁-M₅; α_1 adrenérgicos e recetores histamínicos H₁. Estudos de comportamento em animais com olanzapina, indicaram que o antagonismo aos recetores 5HT, dopamina e colinérgicos, é consistente com o perfil de ligação aos recetores. A olanzapina demonstrou uma maior afinidade *in vitro* para os recetores da serotonina 5HT₂ do que para os recetores da dopamina D₂ e maior para a atividade nos modelos *in vivo* para os 5HT₂ do que para os D₂. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de um teste indicativo de atividade 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 recetores 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 1481 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 prospetiva da linha de base até ao ponto final da classificação de alteração de humor, demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa ($p=0,001$) a favor da olanzapina (-6,0) *versus* o haloperidol (-3,1).

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

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

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até

cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à 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-hidroxiometil, ambos exibindo significativamente menos atividade farmacológica *in vivo* do que a olanzapina em estudos animais. A atividade farmacológica predominante é a da olanzapina.

Eliminação

Após administração oral, a 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% de olanzapina marcada radioativamente apareceu na urina, principalmente como metabolitos.

Insuficiência hepática

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

Fumar

Em indivíduos não fumadores *versus* indivíduos fumadores (masculinos e femininos) a 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 plasmática da olanzapina é inferior nos idosos *versus* indivíduos jovens, em mulheres *versus* homens e em não fumadores *versus* fumadores. Contudo, a importância do impacto da idade, género 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 fatores contribuem possivelmente para a maior

exposição observada nos adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda (dose única)

Sinais de toxicidade oral observados em roedores foram aqueles característicos de compostos neurolépticos potentes: hipoactividade, coma, tremores, convulsões clónicas, salivação e aumento de peso em depressão. 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 elevadas. 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 [área debaixo da curva] é 12 a 15 vezes maior do que a do homem com uma dose de 12 mg). Em cães citopénicos, não se verificaram efeitos adversos nas células progenitoras e proliferativas da medula óssea.

Toxicidade Reprodutiva

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

Mutagenicidade

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

Carcinogenicidade

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol E 421
Celulose microcristalina
Aspartamo E 951
Crospovidona
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Alumínio/blisters de alumínio em embalagens de 28 & 56 comprimidos por embalagem

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/09/597/005
EU/1/09/597/010

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

Data da primeira autorização: 10.12.2009
Data da última renovação: 10.12.2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o
Fibíchova 143, 566 17
Vysoké Mýto
República Checa

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO DA EMBALAGEM
CARTÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 5 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 5 mg olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo.

Para mais informações, ver folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

28 comprimidos orodispersíveis

56 comprimidos orodispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

O comprimido deve ser dissolvido na boca ou com uma bebida. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIALI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

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

EU/1/09/597/001
EU/1/09/597/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Olazax Disperzi 5 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 5 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapine

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO DA EMBALAGEM
CARTÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 10 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 10 mg olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo.

Para mais informações, ver folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

28 comprimidos orodispersíveis

56 comprimidos orodispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

O comprimido deve ser dissolvido na boca ou com uma bebida. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

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

EU/1/09/597/003
EU/1/09/597/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Olazax Disperzi 10 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 10 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapine

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO DA EMBALAGEM**CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Olazax Disperzi 15 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 15 mg olanzapina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo.

Para mais informações, ver folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

28 comprimidos orodispersíveis

56 comprimidos orodispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

O comprimido deve ser dissolvido na boca ou com uma bebida. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

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

EU/1/09/597/004
EU/1/09/597/009

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Olazax Disperzi 15 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 15 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapine

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO DA EMBALAGEM
CARTÃO**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 20 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido orodispersível contém 20 mg olanzapina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém aspartamo.

Para mais informações, ver folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido orodispersível

28 comprimidos orodispersíveis

56 comprimidos orodispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

O comprimido deve ser dissolvido na boca ou com uma bebida. Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via oral

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. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(ES), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30°C

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

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

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

EU/1/09/597/005
EU/1/09/597/010

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Olazax Disperzi 20 mg comprimidos orodispersíveis

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olazax Disperzi 20 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapine

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: informação para o utilizador

Olazax Disperzi 5 mg comprimidos orodispersíveis
Olazax Disperzi 10 mg comprimidos orodispersíveis
Olazax Disperzi 15 mg comprimidos orodispersíveis
Olazax Disperzi 20 mg comprimidos orodispersíveis

Olanzapine

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes, prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver seção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Olazax Disperzi e para que é utilizado

Olazax Disperzi contém como substância ativa olanzapina. Olazax Disperzi 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 invulgares e retraimento emocional e social. As pessoas com esta doença podem também sentir-se deprimidas, ansiosas ou tensas.
- Episódios maníacos moderados a graves, uma doença com sintomas de excitação ou euforia
- Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi

Não tome Olazax Disperzi

- se tem alergia à olanzapina ou a qualquer outro componente deste. 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 Olazax Disperzi

- Não se recomenda o uso de Olazax Disperzi 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 Olazax Disperzi fale com o seu médico.

- Muito raramente, os fármacos deste tipo provocam uma combinação de febre, respiração ofegante, sudorese, 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 Olazax Disperzi. Você e o seu médico devem verificar o seu peso com regularidade. Considere consultar um nutricionista ou pedir ajuda com um plano de dieta, se necessário.
- Observaram-se elevados níveis de açúcar e de gordura no sangue (triglicéridos e colesterol) em doentes a tomar Olazax Disperzi. Antes de começar a tomar Olazax Disperzi 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

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

Outros medicamentos e Olazax Disperzi

Tome apenas outros medicamentos enquanto estiver a tomar Olazax Disperzi se o seu médico lhe disser que pode fazê-lo. Pode sentir-se sonolento se tomar Olazax Disperzi 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 antiepiléptico e estabilizador do humor), fluvoxamina (um antidepressivo) ou ciprofloxacina (um antibiótico) - pode ser necessário alterar a sua dose de Olazax Disperzi.

Olazax Disperzi álcool

Não tome qualquer bebida com álcool enquanto estiver a tomar Olazax Disperzi visto que come 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 Olazax Disperzi podem passar para o leite materno.

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

Olazax Disperzi contém aspartamo

Olazax Disperzi contém uma fonte de fenilalanina. Isto pode ser nocivo para pessoas com fenilcetonúria.

3. Como tomar Olazax Disperzi

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

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

Deve tomar os seus comprimidos de Olazax Disperzi uma vez por dia, seguindo as indicações do seu médico. Tente tomar os seus comprimidos à mesma hora todos os dias. Não interessa se os toma com ou sem alimentos. Os comprimidos orodispersíveis de Olazax Disperzi são para administração oral. Pode dissolver os comprimidos directamente na boca, porque podem ser facilmente engolidos.

Pode também colocar o comprimido num copo ou chávena, cheios de água, sumo de laranja, sumo de maçã, leite ou café, e mexer. Beba imediatamente.

Se tomar mais Olazax Disperzi do que deveria

Os doentes que tomarem mais Olazax Disperzi 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, aspição, 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 Olazax Disperzi

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

Se parar de tomar Olazax Disperzi

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

Se parar abruptamente de tomar Olazax Disperzi, podem ocorrer sintomas como sudação, dificuldade em dormir, tremor, ansiedade ou náuseas e vómitos. 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 manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico imediatamente se tiver;

- Movimentos involuntários (um efeito indesejável frequente que pode afetar 1 em cada 10 pessoas) especialmente da face ou da língua;
- Coágulos de sangue nas veias, (um efeito indesejável pouco frequente que pode afetar 1 em cada 100 pessoas) especialmente nas pernas (os sintomas incluem inchaço, dor e vermelhidão nas pernas), os quais podem circular através dos vasos sanguíneos até aos pulmões causando dores no peito e dificuldade em respirar. Se notar alguns destes sintomas, procure aconselhamento médico imediatamente.
- Uma combinação de febre, respiração acelerada, sudação, rigidez muscular e sonolência ou tonturas (a frequência deste efeito indesejável não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas) incluem aumento de peso; sonolência; e aumento dos níveis de prolactina no sangue. Na fase inicial do tratamento, algumas pessoas podem sentir-se tontas ou desmaiar (com diminuição da frequência cardíaca), especialmente quando se levantam após estarem sentadas ou deitadas. Estes sintomas são passageiros, mas no caso de não passarem, informe o seu médico.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas) incluem: alterações dos níveis de algumas células sanguíneas, gorduras em circulação e no início do tratamento, aumentos temporários das enzimas do fígado; aumento de açúcar no sangue e na urina aumento dos níveis de ácido úrico e da creatina fosfoquinase no sangue; aumento do apetite; tonturas; inquietação, tremor; movimentos musculares estranhos (disquinésia); prisão de ventre; secura de boca; erupção cutânea; falta de forças; fadiga extrema, retenção de fluidos, causando inchaço das mãos, dos tornozelos ou dos pés, febre, dores nas articulações e disfunções sexuais, tais como diminuição da libido em homens e mulheres ou disfunção erétil nos homens.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas) incluem: hipersensibilidade (p.ex. inchaço da boca e da garganta, comichão, vermelhidão na pele); início ou agravamento da diabetes, ocasionalmente associado com cetoacidose (cetonas no sangue e na urina) ou coma; convulsões, normalmente associadas a uma história clínica de convulsões (epilepsia); rigidez muscular ou espasmos (incluindo movimentos giratórios dos olhos); síndrome das pernas inquietas; problemas no discurso; gaguez, abrandamento do ritmo cardíaco; sensibilidade à luz; sangramento do nariz; distensão abdominal; baba, perda de memória ou esquecimento; incontinência urinária; dificuldade em urinar; perda de cabelo; ausência ou diminuição dos períodos menstruais; alterações mamárias em homens e mulheres, tais como produção anormal de leite ou crescimento anormal.

Efeitos secundários raros (podem afetar 1 em cada 1.000 pessoas) incluem: diminuição da temperatura normal do corpo; ritmo cardíaco anormal; morte súbita e inexplicável; inflamação do pâncreas, provocando uma forte dor de estômago, febre e náusea; doença do fígado, visível sob a forma de amarelecimento da pele e dos olhos; doença muscular que se apresenta sob a forma de dores fortes e inexplicáveis e ereção prolongada e/ou dolorosa.

Efeitos secundários muito raros incluem reações alérgicas graves, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). DRESS aparece inicialmente como sintomatologia gripal com uma erupção cutânea na face e depois com uma erupção cutânea extensa, temperatura alta, aumento dos gânglios linfáticos, aumento dos níveis de enzimas hepáticas observadas em exames de sangue e um aumento num tipo de células brancas do sangue (eosinofilia).

Enquanto estiverem a tomar olanzapina, os doentes idosos com demência estão sujeitos à ocorrência de acidente vascular cerebral, pneumonia, incontinência urinária, quedas, fadiga extrema, alucinações visuais, febre, vermelhidão da pele e problemas na marcha. Foram notificados alguns casos fatais neste grupo específico de doentes.

Em doentes com a doença de Parkinson, Olazax Disperzi pode agravar os sintomas.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários directamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Olazax Disperzi

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e em blister após VAL. O prazo de validade refere-se ao último dia desse mês.

Conservar a temperaturas inferiores a 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 Olazax Disperzi

- A substância activa é a olanzapina
- Cada comprimido de Olazax Disperzi contém 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg olanzapina
- Os outros ingredientes são manitol (E 421), celulose microcristalina, aspartamo (E 951), crospovidona, estearato de magnésio

Qual o aspecto de Olazax Disperzi e conteúdo da embalagem

Olazax Disperzi: Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com 'B' gravado num lado.

Olazax Disperzi 10 mg:

Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com 'OL' gravado num lado e 'D' gravado do outro lado.

Olazax Disperzi 15 mg:

Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com 'OL' gravado num lado e 'E' gravado do outro lado.

Olazax Disperzi 20 mg:

Comprimidos orodispersíveis amarelos, circulares, planos, borda em bisel, com 'OL' gravado num lado e 'F' gravado do outro lado.

Olazax Disperzi, 5 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg estão disponíveis em blisters de folha de alumínio de 28 & 56 comprimidos orodispersíveis

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

Fabricante

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praga 4
República Checa

Este folheto foi revisto pela última revisão {MM/AAAA}.

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

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para olanzapina, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Após uma revisão dos casos notificados na base de dados Sentinel do Reino Unido, na EudraVigilance e na literatura, foi identificado, a 14 de fevereiro de 2019, um sinal de hipersecreção salivar com a olanzapina pela *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) sendo este sinal validado pelo PRAC.

Com base na análise de sinais apresentada pelo titular da AIM, incluindo plausibilidade mecânica, número de casos de suspensão/reexposição e forte relação temporal, o PRAC concorda que a hipersecreção salivar pode estar associada à olanzapina e que a reação adversa hipersecreção salivar deve ser adicionada às informações do medicamento.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a olanzapina, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) olanzapina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.