

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Olanzapina Genedec 5 mg comprimidos orodispersíveis  
Olanzapina Genedec 10 mg comprimidos orodispersíveis  
Olanzapina Genedec 15 mg comprimidos orodispersíveis  
Olanzapina Genedec 20 mg comprimidos orodispersíveis

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido orodispersível contém 5 mg, 10 mg, 15 mg ou 20 mg de olanzapina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de Olanzapina Genedec 5 mg comprimidos orodispersíveis contém 2,8 mg de aspartamo (E951).

Cada comprimido de Olanzapina Genedec 10 mg comprimidos orodispersíveis contém 5,6 mg de aspartamo (E951).

Cada comprimido de Olanzapina Genedec 15 mg comprimidos orodispersíveis contém 8,4 mg de aspartamo (E951).

Cada comprimido de Olanzapina Genedec 20 mg comprimidos orodispersíveis contém 11,2 mg de aspartamo (E951).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido orodispersível.

Olanzapina Genedec 5 mg, comprimido orodispersível: Comprimido redondo, biconvexo, amarelo, de 6 mm de diâmetro.

Olanzapina Genedec 10 mg, comprimido orodispersível: Comprimido redondo, biconvexo, amarelo, de 8 mm de diâmetro.

Olanzapina Genedec 15 mg, comprimido orodispersível: Comprimido redondo, biconvexo, amarelo, de 9 mm de diâmetro e com “O2” gravado numa das faces.

Olanzapina Genedec 20 mg, comprimido orodispersível: Comprimido redondo, biconvexo, amarelo, de 10 mm de diâmetro e com “O3” gravado numa das faces.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

## 4.1 Indicações terapêuticas

### Adultos

A olanzapina está indicada para o tratamento da esquizofrenia.

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

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

Nos doentes cujo episódio maníaco respondeu 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 um novo episódio maníaco, misto ou depressivo surgir, o tratamento com olanzapina deverá ser continuado (com o ajuste de dose necessário), com terapêutica suplementar para os sintomas do humor conforme clinicamente indicado.

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

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

O comprimido orodispersível de Olanzapina Genedec deve ser colocado na boca onde se irá dispersar rapidamente na saliva de modo a ser facilmente engolido. A remoção do comprimido orodispersível intacto da boca é difícil.

Dado que o comprimido orodispersível é frágil, este deve ser tomado imediatamente após a abertura do blister. Como alternativa pode ser dispersado num copo cheio de água ou de outra bebida adequada (sumo de laranja, maçã, leite ou café) imediatamente antes da

administração.

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos de olanzapina, com um grau e extensão de absorção similar. Tem a mesma dosagem e frequência de administração dos comprimidos revestidos de olanzapina. O comprimido orodispersível de olanzapina pode ser utilizado como uma alternativa aos comprimidos revestidos de olanzapina.

### Populações especiais

#### 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 fatores 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 mais do que um fator está presente, que possa resultar num metabolismo mais lento (sexo feminino, idade geriátrica, condição de não fumador) deverá considerar-se a diminuição da dose inicial. O aumento da dose, quando indicado, deve ser moderado nestes doentes.

Nos casos em que seja necessário um incremento da dose de 2,5 mg, deve usar-se a Olanzapina comprimidos revestidos. (ver também secção 4.5 e secção 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 condições clínicas pulmonares (por 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), (por ex. acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório), incluindo casos fatais. A ocorrência de AACV foi 3 vezes maior nos doentes tratados com olanzapina comparativamente com os doentes tratados com placebo (1,3% vs 0,4%, respetivamente). Todos os doentes tratados com olanzapina e com placebo que sofreram um acontecimento cerebrovascular apresentavam fatores de risco preexistentes. A idade > 75 anos e as demências de tipo vascular/mista foram identificadas como fatores de risco de AACV em associação com o tratamento com olanzapina. A eficácia da olanzapina não ficou demonstrada nestes ensaios.

##### Doença de Parkinson

Não se recomenda o uso da olanzapina no tratamento da psicose associada a agonista da dopamina em doentes com doença de Parkinson. Em ensaios clínicos, o agravamento da sintomatologia parkinsónica e alucinações foram notificados muito frequentemente e mais frequentemente do que com placebo (ver secção 4.8) e a olanzapina não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento dos sintomas psicóticos. Nestes ensaios, era necessário que os doentes estivessem estabilizados inicialmente na dose efetiva mais baixa da medicação anti-Parkinsónica (agonista da dopamina) e que permanecessem na mesma medicação anti-Parkinsónica 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 hiperglicemia e/ou desenvolvimento ou exacerbação de diabetes associada a cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.8). Nalguns casos foi notificado previamente um aumento do peso corporal o qual pode ser um fator de predisposição. É aconselhável uma monitorização clínica apropriada, de acordo com as normas orientadoras para os antipsicóticos utilizados, p.ex. medir a glicose no sangue no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e anualmente depois disso. Os doentes tratados com qualquer agente antipsicótico, incluindo Olanzapina Genedec, devem ser vigiados para detetar sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e igualmente se devem controlar de maneira regular os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco de sofrer de diabetes mellitus para detetar um agravamento do controlo de glucose. O peso deve ser vigiado regularmente, p. ex. no início do tratamento, 4, 8 e 12 semanas após ter começado o tratamento com olanzapina e trimestralmente depois disso.

#### Alterações lipídicas

Em ensaios clínicos controlados com placebo, observaram-se alterações lipídicas indesejáveis em doentes tratados com olanzapina (ver secção 4.8). As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente adequado particularmente em doentes com dislipidemia e em doentes com fatores de risco de desenvolvimento de doenças lipídicas. Os doentes tratados com qualquer agente antipsicótico 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, alanina transferase (ALT) e aspartato transferase (AST). Devem tomar-se precauções e fazer-se um acompanhamento

organizado em doentes com ALT e/ou AST elevadas, em doentes com sinais e sintomas de disfunção hepática, em doentes com condições 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 reportada neutropenia com frequência quando se administrou olanzapina e valproato concomitantemente (ver secção 4.8).

#### Interrupção do tratamento

Foram muito raramente notificados ( $\geq 0.01\%$  e  $< 0.1\%$ ) sintomas agudos, tais como sudção, insónia, tremor, ansiedade, náuseas ou vómitos quando se interrompeu abruptamente a olanzapina.

#### Intervalo QT

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

#### Tromboembolismo

Foi notificada com pouca frequência (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.

### Discinesia tardia

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

### Hipotensão postural

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

### Morte súbita cardíaca

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

### População pediátrica

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

### Fenilalanina

Olanzapina Genedec comprimidos orodispersíveis contém aspartamo, uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Só foram efetuados estudos de interação em adultos.

### Interações potenciais que afetam a olanzapina:

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

da olanzapina.

#### Indução do CYP1A2:

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

#### Inibição do CYP1A2:

A fluvoxamina, um inibidor específico do CYP1A2, demonstrou inibir significativamente o metabolismo da olanzapina. O aumento médio da C<sub>max</sub> 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 a antipsicóticos (incluindo a olanzapina) durante o terceiro trimestre de gravidez estão em risco de ocorrência de reações adversas após o parto, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação, que podem variar em gravidade e duração. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbações da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser monitorizados cuidadosamente.

### 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), glicosúria, aumento do apetite, vertigens, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia (ver secção 4.4), discinesia, hipotensão ortostática, efeitos anticolinérgicos, elevações transitórias e assintomáticas das aminotransferases hepáticas

(ver secção 4.4), 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 ( $\geq 1/100\%$  e  $< 1/10\%$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1,000\%$  e  $< 1/100\%$ ), raras ( $\geq 1/10,000\%$  e  $< 1/1,000\%$ ), muito raras ( $< 1/10,000\%$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raro	Desconhecidos
Doenças do sangue e do sistema linfático				
	Eosinofilia Leucopenia <sup>10</sup> Neutropenia <sup>10</sup>		Trombocitopenia 11	
Doenças do sistema imunitário				
		Hipersensibilidade <sup>11</sup>		
Doenças do metabolismo e da nutrição				
Aumento de peso <sup>1</sup>	Elevação dos níveis de colesterol <sup>2,3</sup> Elevação dos níveis de glucose <sup>4</sup> Elevação dos níveis de triglicéridos <sup>2,5</sup> Glucosuria Aumento do apetite	Desenvolvimento ou exacerbação de diabetes ocasionalmente relacionada com cetoacidose ou coma, incluindo alguns casos fatais (ver secção 4.4) <sup>11</sup>	Hipotermia <sup>12</sup>	
Doenças do sistema nervoso				
Sonolência	Vertigens Acatísia <sup>6</sup> Parkinsonismo <sup>6</sup> Discinésia <sup>6</sup>	A maioria dos relatos de convulsões foram de história prévia de convulsões ou de fatores de risco para a ocorrência de convulsões <sup>11</sup>	Síndrome Maligna dos Neurolépticos (ver secção 4.4) <sup>12</sup> Sintomas de descontinuação <sup>7, 12</sup>	

		Distonia (incluindo movimento ocular) 11 Discinesia tardia 11  Amnesia 9  Disartria Síndrome das pernas inquietas		
Cardiopatias				
		Bradicardia Prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4)	Taquicardia ventricular/fibrilação, morte súbita (ver secção 4.4.) 11	
Vasculopatias				
Hipotensão ortostática		Troboembolismo (incluindo embolia pulmonar, e trombose das veias profundas) (ver secção 4.4.)		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				
		Epistaxe9		
Doenças gastrointestinais				
	Efeitos anticolinérgicos ligeiros e transitórios incluindo obstipação e xerostomia	Distensão abdominal9	Pancreatite11	
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		Reação a

		fotossensibilidade Alopecia		fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				
	Artralgia <sup>9</sup>		Rabdomiólise <sup>11</sup>	
Doenças renais e urinárias				
		Incontinência urinária Retenção urinária Hesitação urinária <sup>11</sup>		
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	
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
	Astenia Fatiga Edema Pirexia <sup>10</sup>			
Exames complementares de diagnóstico				
Elevação dos níveis de prolactina no plasma <sup>8</sup>	Aumento da fosfatase alcalina <sup>10</sup> Elevação da creatina Fosfoquinase <sup>11</sup> Elevação gama glutamiltransferase <sup>10</sup> Elevação do ácido úrico <sup>10</sup>	Aumento da bilirrubina total		

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

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

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

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

(<sup>5</sup>)Observado em níveis basais normais em jejum ( $< 1,69$  mmol/l) que aumentaram para elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l). Foram muito frequentes alterações nos valores dos triglicéridos em jejum a partir de valores próximos do limite do início ( $\geq 1,69$ - $< 2,26$  mmol/l) até valores elevados ( $\geq 2,26$  mmol/l).

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

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

(<sup>8</sup>)Em estudos até 12 semanas, as concentrações plasmáticas de prolactina excederam o limite máximo da escala normal em aproximadamente 30% dos doentes tratados com olanzapina, com valores normais de prolactina no início do estudo. Na maioria destes doentes, os aumentos foram geralmente ligeiros, mantendo-se 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 frequentemente associados ao 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 os níveis elevados de valproato no plasma. A olanzapina administrada com lítio ou valproato resultou num aumento dos níveis ( $\geq 10\%$ ) de tremores, secura de boca, aumento de apetite e aumento de peso. Foram também frequentemente notificadas alterações do discurso. Durante o tratamento com olanzapina em combinação com lítio ou valproato, ocorreu um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 17,4% dos doentes durante a fase aguda do tratamento (até 6 semanas). O tratamento com olanzapina a longo prazo (até 12 meses) para a prevenção das recorrências em doentes com perturbação bipolar foi associado com um aumento  $\geq 7\%$  do peso corporal de base em 39,9% dos doentes.

População pediátrica

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

anos.

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

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

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 ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ )

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

(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 ( $\geq 1,016$ - $< 1,467$  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 de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 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 2g 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: 2.9.2 - Sistema Nervoso Central. Psicofármacos.  
Antipsicóticos, código ATC: N05AH03.

#### 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<sub>2A/C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>; dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; recetores colinérgicos muscarínicos m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>;  $\alpha$ <sub>1</sub> adrenérgicos e recetores histamínicos H<sub>1</sub>. 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 5HT<sub>2</sub> do que para os recetores da dopamina D<sub>2</sub> e maior para a atividade nos modelos in vivo para os 5HT<sub>2</sub> do que para os D<sub>2</sub>. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que a olanzapina reduziu seletivamente a ativação dos neurónios dopaminérgicos mesolímbicos (A10) enquanto teve pouco efeito nas vias estriadas (A9) envolvidas na função motora. A olanzapina reduziu o reflexo condicionado de, um teste indicativo de atividade antipsicótica, em doses abaixo das que produzem catalepsia, um efeito indicativo de efeitos secundários motores. Ao contrário de outros agentes antipsicóticos, a olanzapina aumenta a resposta num teste “ansiolítico”.

Num estudo de dose oral única (10 mg) por Tomografia de Emissão Positrão (PET) em voluntários saudáveis, a olanzapina produziu uma ocupação mais elevada dos recetores 5-HT<sub>2A</sub> do que dos dopamina D<sub>2</sub>. 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 D<sub>2</sub> mais baixa do que alguns outros doentes que respondiam aos antipsicóticos e à risperidona, embora comparável aos doentes que respondiam à clozapina.

#### Eficácia clínica

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

Num estudo internacional multicêntrico, com dupla ocultação, comparativo, sobre a esquizofrenia, perturbações 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 semissódico (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 controaldos sobre a manutenção do efeito ou sobre a segurança a longo prazo (ver secções 4.4 e 4.8). A informação sobre segurança a longo prazo é limitada principalmente a dados de estudos abertos, não controlados.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

O comprimido orodispersível de olanzapina é bioequivalente aos comprimidos revestidos de olanzapina, com um grau e extensão de absorção similar. O comprimido orodispersível de olanzapina pode ser utilizado como uma alternativa aos comprimidos revestidos de olanzapina.

### Absorção

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

### Distribuição

A ligação da olanzapina às proteínas plasmáticas foi de 93% no intervalo de concentração de 7 até cerca de 1000 ng/ml. A olanzapina liga-se predominantemente à albumina e à  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida.

### Biotransformação

A olanzapina é metabolizada no fígado, pelas vias conjugativa e oxidativa. O principal metabolito circulante é o 10-N-glucuronido, o qual não ultrapassa a barreira hematoencefálica. Os citocromos P450-CYP1A2 e P450-CYP2D6 contribuem para a formação dos metabolitos N-desmetil e 2hidroximetil, 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 género.

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 género feminino versus indivíduos do género 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.

#### Fumadores

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

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: hipoatividade, 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 neutropenia 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 sêdação. 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

Carbonato de magnésio pesado  
Celulose microcristalina  
Goma de guar  
Crospovidona XL-10  
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição (LH-11)  
Aspartamo (E951)  
Aroma de laranja Silesia 1209603133  
Sílica anidra coloidal (Aerosil 200)  
Estearato de magnésio  
Metionina

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

Olanzapina Genedec 5 mg: 2 anos.

Olanzapina Genedec 10 mg: 2 anos.

Olanzapina Genedec 15 mg: 1 ano.

Olanzapina Genedec 20 mg: 1 ano.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos orodispersíveis redondos, biconvexos e amarelos acondicionados em blisters de Alu/Alu, disponível em embalagens de 28 ou 56 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Decomed Farmacêutica, Lda.

Rua Sebastião e Silva, 56

2745-838 Massamá

Portugal

## 8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5047824 – 28 comprimidos orodispersíveis, 5 mg, blister de Alumínio/Alumínio.

Nº de registo: 5047832 – 56 comprimidos orodispersíveis, 5 mg, blister de Alumínio/Alumínio.

Nº de registo: 5047840 – 28 comprimidos orodispersíveis, 10 mg, blister de Alumínio/Alumínio.

Nº de registo: 5047857 – 56 comprimidos orodispersíveis, 10 mg, blister de Alumínio/Alumínio.

Nº de registo: 5047865 – 28 comprimidos orodispersíveis; 15 mg; blister de Alumínio/Alumínio.

Nº de registo: 5047873 – 56 comprimidos orodispersíveis; 15 mg; blister de Alumínio/Alumínio.

Nº de registo: 5047907 – 28 comprimidos orodispersíveis, 20 mg, blister de Alumínio/Alumínio.

Nº de registo: 5047915 – 56 comprimidos orodispersíveis, 20 mg, blister de Alumínio/Alumínio.

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

Data da primeira autorização: 24 de setembro de 2007

Data da última renovação: 14 de outubro de 2013

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/11/2018