

OLANZAPINA – propunere protocol

1. Denumire științifică
Olanzapinum

2. Clasa de medicamente de care aparține
Antipsihotice atipice (antagonist al serotoninei și dopaminei, antipsihotic de a doua generație)

3. Forme farmaceutice:

- comprimate filmate 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg, 20mg
- comprimate orodispersabile 5mg, 10mg, 15mg, 20mg
- pulbere pt soluție injectabilă 10mg
- pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită 210mg, 300mg, 405mg

4. Profil farmacologic

Olanzapina este un antipsihotic, antimaniacal și stabilizator de dispoziție cu profil farmacologic larg, care include mai multe sisteme de receptori, fiind antagonist al receptorilor 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, D₁, D₁, D₃, D₄, D₅, α₁, 5-HT_{2C}, muscarinici de la M₁ la M₅ și al receptorilor H₁.

5. Farmacocinetică

- Absorbție

După administrare pe cale orală aproximativ 85% din olanzapina se absoarbe din tractul gastrointestinal, iar aproximativ 40% din doza este inactivată prin metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 5 până la 8 ore iar timpul de înjumătățire este în medie de 31 ore (între 21 și 54 ore).

Absorbția nu este influențată de alimente. Biodisponibilitatea absolută după administrare pe cale orală în comparație cu administrarea intravenoasă nu a fost determinată.

- Distribuție

Proporția legării olanzapinei de proteinele plasmatice a fost de aproximativ 93% pentru intervalul concentrațiilor cuprins între aproximativ 7 ng/ml și aproximativ 1000 ng/ml. Olanzapina se leagă predominant de albumină și de α₁-glicoproteina acidă.

- Metabolizare

Olanzapina este metabolizată la nivel hepatic prin conjugare și oxidare. Metabolitul circulant principal este 10-N-glucuronidul, care nu traversează bariera hemato-encefalică. Izoenzimele CYP1A2 și CYP2D6 ale citocromului P450 contribuie la formarea metaboliților N-demetil și 2-hidroximetil; ambii metaboliți, în studii la animale, au prezentat activitate farmacologică in vivo semnificativ mai mică decât olanzapina. Responsabilă de efectele farmacologice este în principal olanzapina în formă nemodificată.

- Eliminare

În urina se excreta 7% olanzapina nemodificată.

După administrare pe cale orală, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al olanzapinei variază în funcție de vârstă și sex.

6. Mecanism de acțiune

Reduce simptomele pozitive ale pacientului psihotic prin blocarea receptorilor D₂ dopaminergici.

Caracterul atipic este oferit de afinitatea crescuta fata de receptorii 5-HT in raport cu afinitatea fata de receptorii dopaminergici.

Reduce frecventa aparitiei reactiilor adverse motorii si se presupune ca amelioreaza simptomele cognitive si afective prin blocarea receptorilor serotoninergici 2A, cu cresterea consecutiva a eliberarii dopaminei in anumite regiuni ale creierului

Actiunea la nivelul unei multitudini de receptori ai altor neurotransmitatori este responsabila pt actiunea terapeutica a olanzapinei.

Ca mecanism specific olanzapinei, actiunea de antagonist la nivelul receptorilor 5HT2C poate contribui la eficienta asupra simptomelor cognitive si afective la unii pacienti.

7. Indicații:

a) Forma orala:

Indicatie a clasei de medicamente: schizofrenie și alte psihoze.

Indicatii principale:

- Schizofrenie (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 4, 5, 6,7, 8).
- Tratamentul de întreținere in Schizofrenie (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 4, 5, 6,7, 8).
- Episodul maniacal/mixt al Tulburarii bipolare (monoterapie sau in asociere cu litiu/valproat) (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 2, 3, 5, 8, 9, 14, 15)
- Tratamentul de intretinere al tulburarii bipolare (aprobat ANMDM, EMA, FDA) (1, 3, 5, 8, 9, 14, 15).
- Episodul depresiv al Tulburarii bipolare (in asociere cu antidepresive) (aprobat FDA in asociere cu fluoxetina) (2, 3, 5, 9, 14, 15, 16, 19).
- Tulburarea depresiva unipolara nonresponsiva sau partial responsiva la antidepresiv (aprobat FDA in asociere cu fluoxetina pentru depresia rezistenta la tratament) (2, 3, 4, 10, 11, 17, 21) sau tulburarea depresiva unipolara care asociaza simptomatologie psihotica (10, 11).

Alte indicatii:

- Tulburarea de personalitate borderline (2, 12, 23, 24, 25, 26)
- Tulburarea obsesiv-compulsiva ca tratament de augmentare , indicatie de linia a III- (18), (22)
- Tulburarea de panica ca tratament de augmentare, indicatie de linia a III-a (18)
- Tulburarea de anxietate generalizata ca tratament de augmentare, indicatie de linia a III-a (18)
- Tulburarea de anxietate sociala indicatie de linia a III-a (18)
- Tulburare de stres posttraumatic ca tratament de augmentare, indicatie de linia a II-a (18)
- Alte tulburari psihotice (2, 4)
- Tulburarile de comportament asociate lipsei de control al impulsurilor (2)
- Tulburari de comportament sau psihozele asociate dementelor (2, 4, 27)
- Delirium (6, 28, 29)

b) Forma injectabila: agitatie acuta din schizofrenie sau din episodul maniacal al tulburarii bipolare (1, 2, 3, 4, 15).

c) Forma injectabila cu eliberare prelungita: tratament de întreținere la pacienți adulți cu schizofrenie care au fost stabiliți suficient în timpul tratamentului fazei acute cu olanzapină administrată oral. (1, 2, 3, 5, 19).

Doze:

10 - 20 mg/zi (oral sau intramuscular)

Doza initiala este de 5 - 10 mg/zi, in priza unica; se creste cu 5 mg/zi in fiecare saptamana pana la atingerea efectului dorit. Doza maxima aprobata este 20 mg/zi.

Pentru administrarea injectabila doza initiala recomandata este de 10mg; a doua injectie de 5 - 10 mg poate fi administrata la 2 ore dupa prima. Doza maxima zilnica este de 20 mg cu maxim 3 injectii in 24 ore.

Schizofrenie: Doza inițială recomandată de olanzapină este de 10 mg/zi.

Episoade maniacale: Doza inițială este de 15 mg ca doză zilnică unică în monoterapie sau 10 mg pe zi în terapia asociată.

Prevenirea recurențelor în tulburarea bipolară: Pentru pacienții la care s-a administrat olanzapină pentru tratamentul episoadelor maniacale, tratamentul de prevenire a recăderilor se continuă cu aceeași doză.

Tratamentul cu olanzapină trebuie continuat (cu ajustarea dozelor dacă este necesar) dacă apare un nou episod maniacal, mixt sau depresiv, cu medicație suplimentară, în funcție de indicațiile terapeutice, pentru tratamentul simptomelor modificărilor de dispoziție. În timpul tratamentului schizofreniei, episoadelor maniacale și prevenirii recurențelor din tulburarea bipolară, doza zilnică poate fi ajustată în funcție de starea clinică individuală, în intervalul 5-20 mg/zi. O creștere până la o doză mai mare decât doza inițială recomandată este indicată numai după reevaluarea clinică adecvată și nu trebuie realizată, în general, la intervale mai mici de 24 ore. Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este afectată de alimente. La întreruperea tratamentului cu olanzapină trebuie luată în considerare reducerea treptată a dozei.

Olanzapina se administrează, de obicei, pe cale orală sub formă de comprimate (comprimatele filmate și orodispersabile sunt bioechivalente), dar se poate folosi pe cale injectabilă pentru controlul rapid al stării de agitație sau al comportamentului deviant la pacienții cu schizofrenie sau cu episod maniacal la care administrarea orală a medicamentului nu este adecvată.

Olanzapina cu eliberare prelungită se administrează exclusiv prin injectare intramusculară adâncă în zona gluteală de către personal medical instruit asupra tehnicilor de injectare corecte și în locații ce permit ținerea sub observație pentru cel puțin 3 ore și accesul la

Tabel: Schema dozelor recomandate între olanzapina administrata oral și cea cu eliberare prelungita

Doza țintă de olanzapină administrată oral	Doza inițială recomandată de ZYPADHERA	Doza de întreținere după 2 luni de tratament cu ZYPADHERA
10 mg/zi	210 mg/2 săptămâni sau 405 mg/4 săptămâni	150 mg/2 săptămâni sau 300 mg/4 săptămâni
15 mg/zi	300 mg/2 săptămâni	210 mg/2 săptămâni sau 405 mg/4 săptămâni
20 mg/zi	300 mg/2 săptămâni	300 mg/2 săptămâni

asistență medicală corespunzătoare în caz de supradozaj. Imediat înaintea părăsirii unității medicale, trebuie confirmat că pacientul este alert, orientat și fără semne sau simptome de supradoza.

Dozele pot fi ajustate în intervalul 150 mg până la 300 mg la fiecare 2 săptămâni sau 300 mg până la 405 mg la fiecare 4 săptămâni.

Olanzapina cu eliberare prelungita nu trebuie utilizata pentru tratamentul pacienților cu schizofrenie cu stare de agitație acută sau cu stare psihotică severă, care necesită controlul rapid al simptomatologiei.

8. Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Pacienții cu risc cunoscut de glaucom cu unghi închis. rcp Dacă pacientul prezintă o afecțiune medicală instabilă (IMA, angina pectorală instabilă, hipotensiune severă și/sau bradicardie, sdr de sinus bolnav, intervenție chirurgicală cardiacă recentă) - forma inj (stahlghid)

9. Efecte secundare, reacții adverse:

- risc crescut pentru diabet zaharat și dislipidemie
- amețea, sedare
- uscăciunea gurii, constipație, dispepsie, creșterea apetitului alimentar, câștig ponderal
- edeme periferice, astenie, fatigabilitate, febră, artralgii
- tahicardie, hipotensiune ortostatică
- acatizia, parkinsonismul, rareori dischinezie tardivă
- rareori erupție cutanată după expunere la lumina solară
- creșterea valorilor prolactinei, colesterolului, glucozei și trigliceridelor, glucozurii, leucopenia, neutropenia, eozinofilia, efecte anticolinergice, creșteri tranzitorii asimptomatice ale valorilor serice ale aminotransferazelor hepatice, fosfataza alcalină crescută, gamma glutamil transferaza crescută, acidul uric crescut, creatin fosfokinaza crescută

Reacții adverse cu risc vital:

- hiperglicemia, în unele cazuri chiar extremă și asociată cu cetoacidoză, coma hiperosmolară, deces.
- sindrom neuroleptic malign (rar)
- convulsii (rar)
- la pacienții vârstnici cu psihoză asociată dementiei există risc crescut de deces și evenimente cerebrovasculare

10. Supradoza:

Simptomele de supradoză includ tahicardie, agitație/agresivitate, dizartrie, diferite simptome extrapiramidale și pierderea conștienței, de la sedare până la comă, delir, convulsii, sindrom neuroleptic malign posibil, deprimare respiratorie, aspirație traheobronșică, hipertensiune sau hipotensiune arterială, aritmii cardiace (< 2% din cazurile de supradoză) și stop cardiorespirator. S-au raportat cazuri letale în urma unui supradoză acut de numai 450 mg, dar s-a raportat și supraviețuirea după un supradoză acut de aproximativ 2 g de olanzapină administrată oral. Tratament: nu există un antidot specific pentru olanzapină. Nu se recomandă provocarea de vărsături. Se aplică măsurile standard pentru tratamentul supradozajului (spălături gastrice, administrarea de cărbune activat), tratament simptomatic și monitorizarea și susținerea funcțiilor vitale până când pacientul este recuperat din punct de vedere clinic.

A nu se utiliza adrenalină, dopamină sau alte simpatomimetice beta-agoniste, deoarece stimularea beta poate agrava hipotensiunea arterială.

11. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut, precauții:

-Afectare renală/afectare hepatică

* Se va lua în considerare o doză inițială (orală sau injectabilă) mai mică (5 mg, 150mg pt forma cu eliberare prelungită), care poate fi crescută cu prudență.

* Se monitorizeaza pacienții cu valori ale ALAT și/sau ASAT crescute, pacienții cu semne și simptome de insuficiență hepatică, pacienții cu afecțiuni preexistente care se asociază cu o rezervă funcțională hepatică limitată și pacienții tratați cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În cazurile în care s-a diagnosticat o hepatită (incluzând forme prin afectare hepatocelulară, prin colestază sau prin mecanism mixt), tratamentul cu olanzapină trebuie întrerupt. Testarea fct hepatice a pacienților cu afectare hepatica tratati cu olanzapina se va realiza de cateva ori pe an.

* Olanzapina nu poate fi indepartata prin hemodializa.

-Afectare cardiovasculara

* Se recomanda determinarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă de peste 65 ani datorita riscului de hta.

*Riscul estimat de moarte subită de etiologie cardiacă la pacienții tratați cu olanzapină a fost aproximativ dublu față de cel al pacienților care nu utilizau antipsihotice, dar comparabil cu riscul asociat altor antipsihotice atipice.

*Este necesară prudență când olanzapina se prescrie în asociere cu medicamente cunoscute ca prelungind intervalul QTc, în special la pacienții vârstnici, la pacienții cu sindrom QT prelungit congenital, cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertrofie cardiacă, hipokaliemie sau hipomagneziemie.

*Nu s-a stabilit o relație cauzală între apariția tromboembolismului venos și olanzapină. Cu toate acestea, toți factorii de risc de TEV, ca de exemplu imobilizarea pacienților, trebuie identificați și trebuie luate măsurile preventive necesare.

-Vârstnici

*Prezinta incidenta crescuta a accidentelor cardiovasculare.

*Pentru forma de administrare injectabila doza initiala recomandata este de 2,5 - 5 mg/zi. A doua injectie de 2,5 - 5 mg poate fi administrata la cel puțin 2 ore dupa prima, nu mai mult de 3 injectii in 24 ore.

*Olanzapina nu este recomandată la pacienți cu psihoze asociate demenței și/sau tulburări de comportament din cauza creșterii mortalității și a riscului de accident cerebrovascular.

* Forma cu eliberare prelungita nu este indicata pentru tratamentul pacienților vârstnici decât dacă s-a stabilit un regim de dozaj bine tolerat și eficace cu olanzapină administrata oral. Nu se recomandă administrarea la pacienții cu vârsta >75 ani

-Sarcină (inclusiv risc de teratogenicitate), alăptare

* Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Pacientelor trebuie să li se recomande să-și anunțe medicul dacă devin gravide sau intenționează să devină gravide în timpul tratamentului cu olanzapină. Olanzapina nu trebuie folosită în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

* Copii nou-născuți expuși la olanzapină în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină au risc de reacții adverse și trebuie monitorizați cu atenție.

* Pacientelor trebuie să li se recomande să nu alăpteze în timpul tratamentului cu olanzapină, deoarece olanzapina se excreta în lapte.

* Nu sunt cunoscute efecte asupra fertilității.

-Boala Parkinson

Nu se recomandă utilizarea olanzapinei în tratamentul psihozei asociate cu agoniștii dopaminergici la pacienții cu boala Parkinson.

-Sindrom Neuroleptic Malign (SNM)

Manifestările clinice ale SNM sunt hiperpirexie, rigiditate musculară, alterarea stării mintale și semne de instabilitate vegetativă (puls neregulat sau oscilații tensionale, tahicardie, diaforeză și aritmii cardiace). Alte semne pot include creșterea creatin fosfokinazei, mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă bolnavul dezvoltă semne și

simptome care indică SNM sau prezintă febră mare inexplicabilă fără alte manifestări clinice ale SNM, olanzapina se întrerupe.

-Hiperglicemie și diabet zaharat

Se recomandă o monitorizare clinică adecvată:

- * măsurarea glicemiei la inițierea tratamentului, la 12 săptămâni după inițierea tratamentului și apoi anual

- * monitorizarea semnelor și simptomelor de hiperglicemie (polidipsie, poliurie, polifagie și stare de slăbiciune), iar la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat se recomandă monitorizarea clinică adecvată pentru detectarea deteriorării controlului glicemic.

- * monitorizarea greutății corporale: la inițierea tratamentului, la 4, 8, 12 săptămâni după începerea tratamentului și apoi trimestrial.

-Alterări ale profilului lipidic

Pacienții tratați cu olanzapina trebuie monitorizați periodic pentru evaluarea concentrației plasmatice a lipidelor:

- * la inițierea tratamentului

- * la 12 săptămâni după începerea tratamentului

- * la 5 ani.

-Activitate anticolinergica

Se recomandă prudență în prescrierea medicamentului la pacienții cu hipertrofie de prostată, ileus paralic și afecțiuni înrudite.

-Neutropenie

Este necesară prudență la pacienții:

- * cu valori scăzute ale numărului de leucocite și/sau de neutrofile

- * tratați cu medicamente cunoscute că determină neutropenie

- * cu antecedente de toxicitate/deprimare medulară determinate de medicamente,

- * cu deprimare medulară provocată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie

- * cu hipereozinofilie sau cu boli mieloproliferative.

-Activitatea generală asupra SNC

Este necesară prudență atunci când olanzapina se administrează în asocieră cu alte medicamente cu acțiune centrală și cu alcoolul etilic. Deoarece prezintă antagonism dopaminergic in vitro, olanzapina poate să acționeze antagonist față de efectele agonștilor dopaminergici direcți și indirecti.

-Convulsii

Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente convulsive sau la cei expuși unor factori care pot să scadă pragul convulsivant.

-Diskinezie tardivă

Dacă apar semne sau simptome de diskinezie tardivă, trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea medicamentului.

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc).

Deoarece olanzapina este metabolizată de către CYP1A2, substanțele care pot induce sau inhiba specific această izoenzimă pot afecta farmacocinetica olanzapinei.

Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de carbamazepină.

Fluvoxamina, un inhibitor specific al CYP1A2, inhibă semnificativ metabolizarea olanzapinei.

S-a constatat că fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6), dozele unice de antiacide (aluminii, magneziu) sau cimetidina nu afectează semnificativ farmacocinetica olanzapinei.

Olanzapina poate antagoniza efectele agonștilor direcți sau indirecti ai dopaminei.

Olanzapina nu inhibă principalele izoenzime CYP450, nu s-a constatat inhibarea metabolizării următoarelor substanțe active: antidepressive triciclice, warfarină, teofilină sau diazepam.

Olanzapina nu a prezentat interacțiuni atunci când a fost asociată cu litiu sau biperiden.

Nu este necesară ajustarea dozei de valproat după introducerea concomitentă a olanzapinei.

Fumatori

Nu este necesar ca doza inițială și intervalul dintre doze să fie modificate de rutină la nefumători în comparație cu fumătorii. Metabolizarea olanzapinei poate fi indusă de fumat. Se recomandă monitorizarea clinică și, dacă este necesar, poate fi luată în considerare o creștere a dozei de olanzapină.

În cazul în care este prezent mai mult de un singur factor care ar putea determina metabolizarea mai lentă a medicamentului (sex feminin, vârstă înaintată, nefumător), trebuie luată în considerare posibilitatea unei doze inițiale mai mici. Atunci când este indicată, creșterea dozelor la acești pacienți trebuie făcută cu prudență.

Olanzapina se poate administra indiferent de orarul meselor, deoarece absorbția nu este afectată de alimente.

Referințe:

1. European Medicines Agency

<http://www.ema.europa.eu>

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000115/WC500055202.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000287/WC500055612.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000890/WC500054426.pdf

2. Stahl SM, Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide. 6th edition, New York: Cambridge University Press, 2017.

3. FDA U.S. Food and Drug Administration

<https://www.accessdata.fda.gov>

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020592s071,021086s046,021253s059lbl.pdf

4. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Tenth Edition, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017

5. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/mental-health-and-behavioural-conditions>

6. The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th edition, Oxford: Wiley Blackwell, 2015.

7. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition. Edited by Schatzberg AF and Nemeroff CB., 2009, American Psychiatric Publishing

8. ANMDM – Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman <https://www.anm.ro>

https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_2992_30.11.10.pdf

9. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry.

10. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 8(2): 67-104.
11. Bauer M. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 334–385.
12. Herpertz S.C. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Personality Disorders, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 8(4): 212-244.
13. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder.
14. American Psychiatric Association Guideline watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd Edition.
15. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, *Bipolar Disorder* 2013; 15: 1–44.
16. Yatham et al., for CANMAT guidelines group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disorder* 2006; 8: 721–739.
17. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder, *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2016, Vol. 61(9) 504-505.
18. Katzman et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, *BMC Psychiatry* 2014, 14 (Suppl1):S1 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1>.
19. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology.
20. Stahl SM., *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Application* 4th edition. New York: Cambridge University Press 2013.
21. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with Major Depressive Disorder, 2010.
22. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2007. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
23. American Psychiatric Association. Practice guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder, 2001.
24. Oldham JM: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2005. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm.
25. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guideline for the Management of Borderline Personality Disorder. Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2012. www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/mh25
26. Malhi G.S. et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
27. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia, *Am J Psychiatry* 173:5, May 2016. <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2015.173501>

28. Delirium: prevention, diagnosis and management, NICE - NICE Clinical Guideline 103 (CG103), Published: 28 July 2010 nice.org.uk/guidance/cg103.
29. American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium (1999), American Psychiatric Association Guideline watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium (2004).