SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Olanzapin Devatis 2,5 mg filmom obložene tablete
Olanzapin Devatis 5 mg filmom obložene tablete
Olanzapin Devatis 7,5 mg filmom obložene tablete
Olanzapin Devatis 10 mg filmom obložene tablete
Olanzapin Devatis 15 mg filmom obložene tablete
Olanzapin Devatis 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olanzapin Devatis 2,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 67,294 mg laktoze.

Olanzapin Devatis 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 134,589 mg laktoze.

Olanzapin Devatis 7,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 201,883 mg laktoze.

Olanzapin Devatis 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 269,177 mg laktoze.

Olanzapin Devatis 15 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 264,427 mg laktoze.

Olanzapin Devatis 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg olanzapina.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna filmom obložena tableta sadrži 259,677 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Olanzapin Devatis 2,5 mg filmom obložene tablete
Okrugla (promjera približno 6,40 mm), bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „2.5“ na jednoj strani.

Olanzapin Devatis 5 mg filmom obložene tablete
Okrugla (promjera približno 8,10 mm), bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „5“ na jednoj strani.

Olanzapin Devatis 7,5 mg filmom obložene tablete
Okrugla (promjera približno 9,10 mm), bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „7.5“ na jednoj strani.

Olanzapin Devatis 10 mg filmom obložene tablete
Okrugla (promjera približno 10,40 mm), bijela filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani.

Olanzapin Devatis 15 mg filmom obložene tablete
Okrugla (promjera približno 10,40 mm), plava filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „15“ na jednoj strani.

Olanzapin Devatis 20 mg filmom obložene tablete
Okrugla (promjera približno 10,40 mm), ružičasta filmom obložena tableta, s utisnutom oznakom „20“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli
Olanzapin je indiciran za liječenje shizofrenije.

Olanzapin je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom nastavka kontinuirane terapije u bolesnika koji su pokazali početni odgovor na liječenje.

Olanzapin je indiciran za liječenje umjerenih do teških epizoda manije.

Olanzapin je indiciran za prevenciju relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem čije su manične epizode reagirale na liječenje olanzapinom (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli
Shizofrenija: preporučena početna doza olanzapina je 10 mg/dan.

Epizoda manije: početna doza je 15 mg primijenjena kao jednokratna dnevna doza u monoterapiji ili 10 mg dnevno u kombinacijskoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Sprječavanje relapsa bipolarnog poremećaja: preporučena početna doza je 10 mg/dan. U bolesnika koji su primali olanzapin za liječenje manične epizode, nastavite terapiju istom dozom za sprječavanje relapsa. Ako dođe do nove manične, miješane ili depresivne epizode, liječenje olanzapinom treba nastaviti (uz optimizaciju doze prema potrebi) uz dopunsku terapiju za liječenje simptoma poremećaja raspoloženja sukladno kliničkoj slici.

Tijekom liječenja shizofrenije, epizode manije te prevencije relapsa bipolarnog poremećaja, dnevna

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

doza se može naknadno podesiti na temelju kliničke slike pojedinog bolesnika u rasponu od 5 do 20 mg/dan. Povećanje doze iznad preporučene početne doze savjetuje se samo nakon odgovarajuće ponovne kliničke procjene i treba općenito nastupiti u intervalima ne kraćim od 24 sata. Olanzapin se može davati bez obzira na obroke jer hrana ne utječe na apsorpciju. U slučaju prestanka liječenja olanzapinom, treba razmotriti postupno smanjivanje doze.

Posebne populacije

Starije osobe
Niža početna doza (5 mg/dan) nije rutinski indicirana, no treba je razmotriti u osoba u dobi od 65 ili više godina, kada to opravdavaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega i/ili jetre
Za ove se bolesnike treba razmotriti niža početna doza (5 mg). U slučajevima umjerene insuficijencije jetre (ciroza, Child-Pugh stadij A ili B), početna doza treba biti 5 mg i može se povećati samo uz oprez.

Pušači
Početna doza i raspon doze ne moraju se rutinski mijenjati za nepušače u odnosu na pušače. Pušenje može inducirati metabolizam olanzapina. Preporučuje se klinički nadzor, a po potrebi se može razmotriti i povećanje doze olanzapina (vidjeti dio 4.5).

Ako je prisutno više čimbenika koji mogu usporiti metabolizam (ženski spol, starija životna dob, nepušač), potrebno je razmotriti smanjenje početne doze. Povećanje doze, kada je indicirano, treba biti konzervativno u takvih bolesnika.

(Vidjeti dijelove 4.5 i 5.2.)

Pedijatrijska populacija
Olanzapin se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. U kratkotrajnim ispitivanjima provedenima s adolescentima prijavljeno je veće povećanje tjelesne težine i veće promjene vrijednosti lipida i prolaktina nego u ispitivanjima provedenima s odraslim bolesnicima (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Bolesnici s poznatim rizikom za glaukom uskog kuta.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Za poboljšanje kliničkog stanja bolesnika tijekom liječenja antipsihoticima potrebno je nekoliko dana do nekoliko tjedana. U tom razdoblju bolesnike treba pažljivo pratiti.

Psihoza i/ili poremećaji ponašanja uzrokovani demencijom
Primjena olanzapina se ne preporučuje u bolesnika s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanima demencijom zbog porasta mortaliteta i rizika od pojave cerebrovaskularnog događaja. U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (trajanja od 6 do 12 tjedana) starijih bolesnika (srednja vrijednost dobi 78 godina) s psihozom i/ili poremećajima ponašanja uzrokovanih demencijom zabilježeno je dvostruko povećanje incidencije smrtnosti u bolesnika liječenih olanzapinom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (3,5% naspram 1,5%). Veća incidencija smrtnosti nije bila povezana s dozom olanzapina (srednja vrijednost dnevne doze od 4,4 mg) ni trajanjem liječenja. Čimbenici rizika koji mogu pogodovati povećanom mortalitetu u ovoj populaciji bolesnika uključuju dob iznad 65 godina, disfagiju, sedaciju, malnutriciju i dehidraciju,

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

bolesti pluća (npr. upala pluća sa ili bez aspiracije) ili istodobnu primjenu benzodiazepina. Međutim, incidencija smrtnosti bila je veća u bolesnika liječenih olanzapinom nego u bolesnika koji su primali placebo, neovisno o ovim čimbenicima rizika.

U istim kliničkim ispitivanjima prijavljeni su cerebrovaskularni štetni događaji (CV štetni događaji, primjerice moždani udar, prolazni ishemijski napad), uključujući smrtne slučajeve. U bolesnika liječenih olanzapinom zabilježen je trostruki porast CV štetnih događaja u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (1,3% naspram 0,4%). Svi bolesnici liječeni olanzapinom i bolesnici koji su primali placebo, a u kojih se javio cerebrovaskularni događaj, prethodno su imali čimbenike rizika.

Dob iznad 75 godina i demencija vaskularnog/miješanog tipa bili su prepoznati kao čimbenici rizika za CV štetne događaje povezane s liječenjem olanzapinom. Djelotvornost olanzapina nije utvrđena u ovim ispitivanjima.

Parkinsonova bolest
Primjena olanzapina u liječenju psihoze povezane s dopaminskim agonistima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću se ne preporučuje. U kliničkim su ispitivanjima pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacije prijavljivani vrlo često te češće u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.8), a olanzapin nije bio učinkovitiji od placeba u liječenju psihotičkih simptoma. Na početku ovih ispitivanja bolesnici su morali biti stabilni na najnižoj učinkovitoj dozi antiparkinsonika (agonisti dopamina) te su na istom antiparkinsoniku i pri istoj dozi morali ostati tijekom cijelog ispitivanja. Početna doza olanzapina bila je 2,5 mg/dan te je potom titrirana do najviše 15 mg/dan na temelju procjene ispitivača.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)
NMS je potencijalno po život opasno stanje povezano s primjenom antipsihotika. Prijavljeni su i rijetki slučajevi NMS-a povezani s primjenom olanzapina. Kliničke manifestacije NMS-a su hiperpireksija, rigidnost mišića, promijenjen mentalni status te dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znakovi mogu obuhvaćati povišenu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdomiolizu) te akutno zatajenje bubrega. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji upućuju na NMS ili bolesnik dobije neobjašnjivu vrućicu bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, potrebno je prekinuti primjenu svih antipsihotika, uključujući olanzapin.

Hiperglikemija i dijabetes
Manje su često prijavljivane hiperglikemija i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa ponekad povezani s ketoacidozom ili komom, uključujući neke smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8). U nekim je slučajevima prijavljeno prethodno povećanje tjelesne težine što može biti predisponirajući čimbenik. Savjetuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika u skladu s važećim smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer redovito mjerenje glukoze u krvi na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja te jednom godišnje nakon toga. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući lijek Olanzapin Devatis, treba pratiti pojavu znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnike s dijabetesom melitusom ili čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa melitusa treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja glikemije. Redovito treba pratiti tjelesnu težinu, npr. na početku, 4, 8 i 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svaka 3 mjeseca nakon toga.

Promjene vrijednosti lipida
Neželjene promjene vrijednosti lipida uočene su u bolesnika liječenih olanzapinom u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Promjene lipida treba prikladno klinički liječiti, posebno u bolesnika s dislipidemijom i u bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj poremećaja lipida. U bolesnika liječenih bilo kojim antipsihotikom, uključujući lijek Olanzapin Devatis, potrebno je redovito pratiti razinu lipida prema smjernicama za primjenu antipsihotika, na primjer, na početku liječenja, 12 tjedana nakon početka liječenja olanzapinom te svakih 5 godina nakon toga.

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Antikolinergičko djelovanje
Dok olanzapin *in vitro* pokazuje antikolinergičko djelovanje, iskustvo tijekom kliničkih ispitivanja otkrilo je nisku incidenciju povezanih događaja. Međutim, kako je kliničko iskustvo s olanzapinom u bolesnika s konkomitantnom bolešću ograničeno, savjetuje se oprez pri propisivanju lijeka bolesnicima s hipertrofijom prostate ili paralitičkim ileusom i povezanim stanjima.

Funkcija jetre
Često su uočeni prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza, ALT i AST, osobito u ranoj fazi liječenja. Potreban je oprez i kontrola u bolesnika s povišenim ALT-om i/ili AST-om, u bolesnika sa znakovima i simptomima oštećenja jetre, u bolesnika s prethodno postojećim stanjima povezanima s ograničenom funkcionalnom rezervom jetre te u bolesnika koji se liječe potencijalno hepatotoksičnim lijekovima. Liječenje olanzapinom treba prekinuti u slučajevima kada se dijagnosticira hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili miješano oštećenje jetre).

Neutropenija
Oprez je potreban u bolesnika s niskim brojem leukocita i/ili neutrofila iz bilo kojeg razloga, u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju, u bolesnika s depresijom/toksičnošću koštane srži uzrokovane lijekovima u anamnezi, u bolesnika s depresijom koštane srži uzrokovanom popratnom bolešću, zračenjem ili kemoterapijom te u bolesnika s hipereozinofilnim stanjima ili mijeloproliferativnom bolešću. Neutropenija je često prijavljivana kod istodobne primjene olanzapina i valproata (vidjeti dio 4.8).

Prekid liječenja
Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina ili povraćanje rijetko su prijavljivani (≥ 0,01% i < 0,1%) nakon naglog prekida uzimanja olanzapina.

QT interval
U kliničkim ispitivanjima klinički značajna produljenja QTc intervala (Fridericia QT korekcija [QTcF] ≥ 500 milisekundi [ms] bilo kada nakon početne vrijednosti u bolesnika s početnom vrijednošću QTcF< 500 ms) bila su manje česta (0,1% do 1%) u bolesnika liječenih olanzapinom, bez značajnih razlika u povezanim srčanim događajima u usporedbi s placebom. Međutim, oprez je potreban prilikom propisivanja olanzapina s lijekovima za koje se zna da produljuju QTc-interval, osobito u starijih osoba, u bolesnika s prirođenim sindromom dugog QT-intervala, kongestivnim zatajenjem srca, hipertrofijom srca, hipokalijemijom ili hipomagnezijemijom.

Tromboembolija
Vremenska povezanost liječenja olanzapinom i venske tromboembolije (VTE) prijavljivana je manje često (< 0,01% i < 1%). Nije utvrđena uzročna povezanost između pojave venske tromboembolije i liječenja olanzapinom. Međutim, budući da bolesnici sa shizofrenijom često imaju stečene čimbenike rizika za vensku tromboemboliju, sve moguće čimbenike rizika za VTE npr. imobilizacija bolesnika, treba identificirati te poduzeti preventivne mjere.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava
S obzirom na primarne učinke olanzapina na središnji živčani sustav, oprez je potreban kod njegove primjene u kombinaciji s drugim centralno djelujućim lijekovima i alkoholom. S obzirom da olanzapin *in vitro* pokazuje antagonizam s dopaminom, on može imati antagonističke učinke na izravne i neizravne agoniste dopamina.

Napadaji
Olanzapin treba oprezno primjenjivati u bolesnika imaju napadaje u anamnezi ili su izloženi čimbenicima koji mogu sniziti prag za napadaje. Prijavljeno je da se napadaji manje često pojavljuju u bolesnika liječenih olanzapinom. U većini ovih slučajeva prijavljeni su napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja.

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tardivna diskinezija
U ispitivanjima usporednih skupina u trajanju do godinu dana ili kraće, olanzapin je bio povezan sa statistički značajno nižom incidencijom diskinezije koja se javlja s liječenjem. Međutim, rizik od tardivne diskinezije povećava se s dugotrajnom izloženošću te u slučaju pojave znakova ili simptoma tardivne diskinezije u bolesnika na olanzapinu treba razmotriti snižavanje doze ili prekid liječenja. Ovi se simptomi mogu privremeno pogoršati ili čak pojaviti nakon prekida liječenja.

Posturalna hipotenzija
U kliničkim ispitivanjima olanzapina posturalna hipotenzija nije bila često uočena u starijih bolesnika. Preporučuje se povremeno mjerenje krvnog tlaka u bolesnika starijih od 65 godina.

Iznenadna srčana smrt
U izvješćima o olanzapinu nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je događaj iznenadne srčane smrti u bolesnika na olanzapinu. U retrospektivnom opservacijskom kohortnom ispitivanju rizik od pretpostavljene iznenadne srčane smrti u bolesnika liječenih olanzapinom bio je otprilike dvostruko veći nego u bolesnika koji nisu uzimali antipsihotike. U ispitivanju je rizik povezan s olanzapinom bio usporediv s rizikom povezanim s atipičnim antipsihoticima uključenima u objedinjenu analizu.

Pedijatrijska populacija
Olanzapin nije indiciran za primjenu u liječenju djece i adolescenata. Ispitivanja u bolesnika u dobi od 13 do 17 godina pokazala su različite nuspojave, uključujući povećanje tjelesne težine, promjene metaboličkih parametara te porast razina prolaktina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Laktoza
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Potencijalne interakcije koje utječu na olanzapin
Budući da se olanzapin metabolizira preko CYP1A2, tvari koje mogu specifično inducirati ili inhibirati taj izoenzim mogu utjecati na farmakokinetiku olanzapina.

Indukcija CYP1A2
Metabolizam olanzapina može se inducirati pušenjem i karbamazepinom, što može dovesti do smanjenja koncentracija olanzapina. Uočen je samo blag do umjeren porast klirensa olanzapina. Kliničke posljedice su vjerojatno ograničene, ali se preporučuje kliničko praćenje te se može razmotriti povećanje doze olanzapina, ako je to potrebno (vidjeti dio 4.2).

Inhibicija CYP1A2
Dokazano je da fluvoksamin, specifičan inhibitor CYP1A2, značajno inhibira metabolizam olanzapina. Srednja vrijednost porasta C_{max} olanzapina nakon primjene fluvoksamina iznosio je 54% u žena nepušača i 77% u muškaraca pušača. Prosječni porast AUC-a olanzapina iznosio je 52% u žena nepušača, odnosno 108% u muškaraca pušača. U bolesnika koji uzimaju fluvoksamin ili bilo koje druge inhibitore CYP1A2, kao što je ciprofloksacin, treba razmotriti primjenu niže početne doze olanzapina. Smanjenje doze olanzapina treba razmotriti u slučaju da se započinje liječenje inhibitorom CYP1A2.

Smanjena bioraspoloživost
Aktivni ugljen smanjuje bioraspoloživost oralnog olanzapina za 50 do 60% te ga treba uzeti najmanje

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

2 sata prije ili poslije olanzapina.

Nije utvrđen značajan utjecaj fluoksetina (inhibitora CYP2D6), jednokratne doze antacida (aluminij, magnezij) ili cimetidina na farmakokinetiku olanzapina.

Mogući utjecaj olanzapina na druge lijekove
Olanzapin može antagonistički djelovati na učinke izravnih i neizravnih agonista dopamina.

Olanzapin ne inhibira glavne izoenzime CYP450 *in vitro* (npr. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Stoga se ne očekuje nikakva posebna interakcija, što potvrđuju *in vivo* ispitivanja u kojima nije nađena inhibicija metabolizma sljedećih djelatnih tvari: tricikličkih antidepresiva (predstavljaju glavninu CYP2D6 puta), varfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) ili diazepama (CYP3A4 i 2C19).

Olanzapin nije pokazao interakciju kada se primjenjivao istodobno s litijem ili biperidenom.

Terapijsko praćenje razina valproata u plazmi nije upućivalo na potrebu za prilagođavanjem doze valproata nakon početka istodobne primjene olanzapina.

Opća aktivnost središnjeg živčanog sustava
Potreban je oprez u bolesnika koji konzumiraju alkohol ili primaju lijekove koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava.

Ne preporučuje se istodobna primjena olanzapina s antiparkinsonicima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću i demencijom (vidjeti dio 4.4).

QTc interval
Potreban je oprez ako se olanzapin primjenjuje istodobno s lijekovima za koje se zna da povećavaju QTc interval (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica. Bolesnice treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja olanzapinom ostanu trudne ili planiraju trudnoću. Međutim, budući da je iskustvo primjene u ljudi ograničeno, olanzapin se u trudnoći treba primjenjivati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

U novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući olanzapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće postoji rizik od nastanka nuspojava, uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja koji nakon poroda mogu varirati po težini i trajanju. Postoje izvješća o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu ili poremećaju hranjenja. Zbog toga novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje
U ispitivanju sa zdravim dojiljama olanzapin se izlučivao u majčino mlijeko. Srednja vrijednost izloženosti novorođenčeta (mg/kg) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 1,8% majčine doze olanzapina (mg/kg). Bolesnice treba savjetovati da ne doje dijete ako uzimaju olanzapin.

Plodnost
Nisu poznati učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3 za pretkliničke podatke).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. S obzirom da olanzapin može uzrokovati somnolenciju i omaglicu, bolesnici moraju biti oprezni kod

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

upravljanja strojevima, uključujući motorna vozila.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Odrasli
Najčešće prijavljene nuspojave (uočene u ≥ 1% bolesnika) povezane s primjenom olanzapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija, povećanje tjelesne težine, eozinofilija, povišene vrijednosti prolaktina, kolesterola, glukoze i triglicerida (vidjeti dio 4.4), glikozurija, povećan apetit, omaglica, akatizija, parkinsonizam, leukopenija, neutropenija (vidjeti dio 4.4), diskinezija, ortostatska hipotenzija, antikolinergički učinci, prolazni asimptomatski porasti vrijednosti jetrenih aminotransferaza (vidjeti dio 4.4), osip, astenija, umor, pireksija, artralgija, povišena razina alkalne fosfataze, visoka razina gama glutamiltransferaze, visoka razina mokraćne kiseline, visoka razina kreatin fosfokinaze i edem.

Tablični popis nuspojava
Sljedeća tablica prikazuje nuspojave i laboratorijske nalaze uočene iz spontanih prijava i u kliničkim ispitivanjima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				
	eozinofilija leukopenija[10] neutropenija[10]		trombocitopenija[11]	
Poremećaji imunološkog sustava				
		preosjetljivost[11]		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
povećanje tjelesne težine[1]	povišene razine kolesterola[2,3] povišene razine glukoze[4] povišene razine triglicerida[2,5] glikozurija pojačan apetit	razvoj ili egzacerbacija dijabetesa, ponekad povezana s ketoacidozom ili komom, uključujući i neke slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4)[11]	hipotermija[12]	
Poremećaji živčanog sustava				
somnolencija	omaglica akatizija[6] parkinsonizam[6] diskinezija[6]	napadaji, u većini slučajeva kada su prijavljeni napadaji u anamnezi ili čimbenici rizika za nastanak napadaja[11] distonija (uključujući okulogiraciju)[11] tardivna diskinezija[11] amnezija[9] dizartrija mucanje[11] sindrom nemirnih nogu[11]	neuroleptički maligni sindrom (vidjeti dio 4.4)[12] simptomi ustezanja[7, 12]	

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Srčani poremećaji				
		bradikardija produljenje QT_c intervala (vidjeti dio 4.4)	ventrikularna tahikardija/ fibrilacija, iznenadna smrt (vidjeti dio 4.4)[11]	
Krvožilni poremećaji				
ortostatska hipotenzija[10]		tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
		epistaksa[9]		
Poremećaji probavnog sustava				
	blagi, prolazni antikolinergički učinci uključujući konstipaciju i suha usta	distenzija abdomena[9] hipersekrecija sline[11]	pankreatitis[11]	
Poremećaji jetre i žuči				
	prolazni asimptomatski porasti razina aminotransferaza jetre (ALT, AST), osobito na početku liječenja (vidjeti dio 4.4)		hepatitis (uključujući hepatocelularno, kolestatsko ili mješovito oštećenje jetre)[11]	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	osip	reakcija fotoosjetljivosti alopecija		reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva				
	artralgija[9]		rabdomioliza[11]	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		urinarna inkontinencija, urinarna retencija otežano mokrenje[11]		
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje				
				sindrom ustezanja u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
	erektilna disfunkcija u muškaraca smanjen libido u muškaraca i žena	amenoreja povećanje dojki galaktoreja u žena ginekomastija/povećanje dojki u muškaraca	prijapizam[12]	

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
	astenija umor edem pireksija[10]			
Pretrage				
povišene razine prolaktina u plazmi[8]	povišena alkalna fosfataza[10] visoka kreatin fosfokinaza[11] visoka gama glutamiltransferaza[10] visoka razina mokraćne kiseline[10]	povišen ukupni bilirubin		

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

[1] Klinički značajno povećanje tjelesne težine uočeno je u svim početnim kategorijama indeksa tjelesne mase (BMI). Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 47 dana) povećanje tjelesne težine ≥ 7% od početne tjelesne težine bilo je vrlo često (22,2%), povećanje ≥ 15% bilo je često (4,2%), a ≥ 25% bilo je manje često (0,8%). Tijekom dugotrajne izloženosti lijeku (najmanje 48 tjedana) povećanje tjelesne težine ≥ 7%, ≥ 15% i ≥ 25% od početne bilo je vrlo često (64,4%, 31,7%, odnosno 12,3%).

[2] Prosječni porast vrijednosti lipida natašte (ukupni kolesterol, LDL kolesterol i triglyceridi) bio je veći u bolesnika bez dokazane disregulacije lipida na početku.

[3] Uočeno za početne normalne razine natašte (< 5,17 mmol/l) koje su porasle na visoke razine (≥ 6,2 mmol/l). Promjene ukupnog kolesterola natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,17-< 6,2 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 6,2 mmol/l) bile su vrlo česte.

[4] Uočeno za početne normalne razine natašte (< 5,56 mmol/l) koje su porasle na visoke razine (≥ 7 mmol/l). Promjene u vrijednosti glukoze natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 5,56-< 7 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 7 mmol/l) bile su vrlo česte.

[5] Uočeno za početne normalne razine natašte (< 1,69 mmol/l) koje su porasle na visoke razine (≥ 2,26 mmol/l). Promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 1,69 -< 2,26 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 2,26 mmol/l) bile su vrlo česte.

[6] U kliničkim ispitivanjima incidencija parkinsonizma i distonije u bolesnika liječenih olanzapinom bila je brojčano veća, ali nije bila statistički značajno različita u odnosu na placebo. Bolesnici liječeni olanzapinom imali su nižu incidenciju parkinsonizma, akatizije i distonije u usporedbi s titriranim dozama haloperidola. U nedostatku detaljnih informacija u anamnezi o prethodno postojećim individualnim akutnim i tardivnim ekstrapiramidalnim poremećajima kretanja, u ovom se trenutku ne može zaključiti da olanzapin dovodi do manje učestalosti tardivne diskinezije i/ili ostalih tardivnih ekstrapiramidalnih sindroma.

[7] Akutni simptomi kao što su znojenje, nesanica, tremor, anksioznost, mučnina i povraćanje prijavljeni su prilikom naglog prekida primjene olanzapina.

[8] U kliničkim ispitivanjima u trajanju do 12 tjedana koncentracije prolaktina u plazmi prelazile su gornju granicu normalnog raspona u približno 30% bolesnika liječenih olanzapinom s normalnom početnom vrijednošću prolaktina. U većine ovih bolesnika povećanja su bila općenito blaga i ostala su niža od dvostrukog povećanja gornje granice normalnog raspona.

[9] Nuspojava je identificirana iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

[10] Procijenjeno na temelju izmjerenih vrijednosti iz kliničkih ispitivanja u integriranoj bazi podataka za olanzapin.

[11] Nuspojava je identificirana iz spontanih prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

[12] Nuspojava je identificirana iz spontanih prijava nakon stavljanja lijeka u promet, a učestalost je određena na gornjoj granici 95%-tnog intervala pouzdanosti uz pomoć integrirane baze podataka za olanzapin.

Dugotrajna izloženost (najmanje 48 tjedana)
Udio bolesnika koji su imali klinički značajne nuspojave, poput povećanja tjelesne težine, porasta vrijednosti glukoze, ukupnog/LDL/HDL kolesterola ili triglicerida, porastao je s vremenom. U odraslih bolesnika koji su nakon 9-12 mjeseci završili liječenje, stopa povećanja srednje vrijednosti

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

glukoze u krvi smanjila se nakon približno 6 mjeseci.

Dodatne informacije o posebnim populacijama
U kliničkim ispitivanjima u starijih bolesnika s demencijom liječenje olanzapinom bilo je povezano s povišenom incidencijom smrti i cerebrovaskularnih nuspojava u odnosu na placebo (vidjeti dio 4.4).

Vrlo česte nuspojave povezane s primjenom olanzapina u ovoj skupini bolesnika bile su neuobičajen hod i padanje. Često su uočeni upala pluća, povišena tjelesna temperatura, letargija, eritem, vizualne halucinacije i urinarna inkontinencija.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s psihozom uzrokovanom lijekovima (agonisti dopamina) povezanom s Parkinsonovom bolešću vrlo često je zabilježeno pogoršanje simptoma parkinsonizma i halucinacija i češće nego s placebom.

U jednom kliničkom ispitivanju u bolesnika s bipolarnom manijom, kombinacijska terapija valproatom i olanzapinom uzrokovala je incidenciju neutropenije od 4,1%. Faktor koji je tome pridonio mogle su biti visoke razine valproata u plazmi. Olanzapin primijenjen s litijem ili valproatom rezultirao je povećanim razinama (≥ 10%) tremora, suhoće usta, povećanjem apetita i povećanjem tjelesne težine. Poremećaj govora također je često prijavljen. Tijekom liječenja olanzapinom u kombinaciji s litijem ili divalproeksom, porast tjelesne težine ≥ 7% od početne pojavio se u 17,4% bolesnika tijekom akutnog liječenja (do 6 tjedana). Dugotrajno liječenje olanzapinom (do 12 mjeseci) radi prevencije relapsa u bolesnika s bipolarnim poremećajem bilo je povezano s povećanjem tjelesne težine ≥ 7% od početne tjelesne težine u 39,9% bolesnika.

Pedijatrijska populacija
Olanzapin nije indiciran za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Iako nisu provedena klinička ispitivanja namijenjena usporedbi odraslih i adolescenata, uspoređeni su podaci iz ispitivanja adolescenata s podacima iz ispitivanja odraslih osoba.

Sljedeća tablica sažima nuspojave prijavljene s većom učestalošću u adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) u odnosu na odrasle bolesnike ili nuspojave identificirane samo u kratkotrajnim kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika. Čini se da se klinički značajno povećanje tjelesne težine (≥ 7%) češće javlja u populaciji adolescenata u usporedbi s odraslim osobama s usporedivim izlaganjima lijeku. Povećanje tjelesne težine i udio adolescentnih bolesnika koji su imali klinički značajno povećanje tjelesne težine bili su veći tijekom dugotrajnog izlaganja (najmanje 24 tjedana) nego tijekom kratkotrajnog izlaganja lijeku.

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Navedene učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10).

Poremećaji metabolizma i prehrane *Vrlo često:* povećanje tjelesne težine[13], povišene razine triglicerida[14], povećan apetit. *Često:* povišene razine kolesterola[15]
Poremećaji živčanog sustava *Vrlo često:* sedacija (uključujući: hipersomniju, letargiju, somnolenciju).
Poremećaji probavnog sustava *Često:* suha usta
Poremećaji jetre i žuči *Vrlo često:* povišene razine jetrenih aminotransferaza (ALT/AST; vidjeti dio 4.4).
Pretrage *Vrlo često:* smanjenje ukupnog bilirubina, povećan GGT, povišene razine prolaktina u plazmi[16].

[13] Nakon kratkotrajnog liječenja (medijan trajanja 22 dana), povećanje tjelesne težine ≥ 7% od početne tjelesne težine (kg) bilo je vrlo često (40,6%), porast ≥ 15% od početne tjelesne težine bio je

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

čest (7,1%), a ≥ 25% bio je čest (2,5%). Tijekom dugotrajne izloženosti (najmanje 24 tjedna), u 89,4% bolesnika povećala se tjelesna težina za ≥ 7%, u 55,3% za ≥ 15%, a u 29,1% bolesnika tjelesna težina se povećala za ≥ 25% od njihove tjelesne težine na početku liječenja.

[14] Uočeno za normalne početne razine triglicerida natašte (< 1,016 mmol/l) koje su porasle na visoke razine (≥ 1,467 mmol/l) i promjene u vrijednosti triglicerida natašte od početnih graničnih vrijednosti (≥ 1,016 mmol/l-< 1,467 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 1,467 mmol/l).

[15] Često su uočene promjene ukupnog kolesterola natašte od normalnih početnih vrijednosti (< 4,39 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 5,17 mmol/l). Vrlo česte su bile promjene ukupnih razina kolesterola natašte od graničnih početnih vrijednosti (≥ 4,39-< 5,17 mmol/l) do visokih vrijednosti (≥ 5,17 mmol/l).

[16] Povišene razine prolaktina u plazmi prijavljene su u 47,4% adolescentnih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi
Vrlo česti simptomi predoziranja (incidencija > 10%) obuhvaćaju tahikardiju, agitaciju/agresivnost, dizartriju, različite ekstrapiramidalne simptome te smanjenu razinu svijesti u rasponu od sedacije do kome.

Druge medicinski značajne posljedice predoziranja obuhvaćaju delirij, konvulzije, komu, mogući neuroleptički maligni sindrom, respiratornu depresiju, aspiraciju, hipertenziju ili hipotenziju, srčane aritmije (< 2% slučajeva predoziranja) i kardiopulmonalni arest. Prijavljeni su smrtni ishodi kod akutnog predoziranja već pri maloj dozi od 450 mg, ali je opisano i preživljavanje nakon akutnog predoziranja s približno 2 g oralnog olanzapina.

Liječenje
Nema specifičnog antidota za olanzapin. Ne preporučuje se izazivanje povraćanja. Mogu biti indicirani standardni postupci za liječenje predoziranja (tj. ispiranje želuca, primjena aktivnog ugljena). Pokazalo se da istodobna primjena aktivnog ugljena smanjuje oralnu bioraspoloživost olanzapina za 50 do 60%.

Simptomatsko liječenje i praćenje funkcije vitalnih organa treba započeti prema kliničkoj slici, uključujući liječenje hipotenzije i cirkulatornog kolapsa te potporu respiratorne funkcije. Ne koristite epinefrin, dopamin ili druge simpatomimetike s beta-agonističkim djelovanjem jer beta stimulacija može pogoršati hipotenziju. Za otkrivanje mogućih aritmija neophodno je kardiovaskularno praćenje. Pažljiv liječnički nadzor i praćenje treba nastaviti do oporavka bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psiholeptici, diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05AH03.

Farmakodinamički učinci

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Olanzapin je antipsihotik, lijek za liječenje manije i stabilizaciju raspoloženja, koji pokazuje farmakološki profil širokog spektra preko brojnih receptorskih sustava.

U pretkliničkim ispitivanjima olanzapin je pokazao raspon afiniteta za receptore (Ki < 100 nM) serotonina $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; dopamina D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; kolinergičke muskarinske receptore M_1-M_5; α_1 adrenergičke; i histaminske H_1 receptore. Ispitivanja ponašanja životinja koje su primale olanzapin ukazivala su na antagonizam s 5HT, dopaminom i kolinergicima u skladu s profilom vezanja na receptore. Olanzapin je *in vitro* pokazao veći afinitet za serotoninske $5HT_2$ nego za dopaminske D_2 receptore te veće djelovanje na $5HT_2$ nego D_2 u *in vivo* modelima. Elektrofiziološka ispitivanja pokazala su da olanzapin selektivno smanjuje izbijanje mezolimbičkih (A10) dopaminergičkih neurona, a nema većeg učinka na strijatalne (A9) puteve uključene u motoričku funkciju. Olanzapin je smanjio uvjetovani odgovor izbjegavanja, test koji ukazuje na antipsihotičko djelovanje u dozama nižim od onih koje uzrokuju katalepsiju, učinak koji ukazuje na motoričke nuspojave. Za razliku od nekih drugih antipsihotika, olanzapin povećava odgovor u "anksiolitičkom" testu.

U ispitivanju pozitronskom emisijskom tomografijom (PET), jedna peroralna doza (10 mg) olanzapina u zdravih dobrovoljaca dovela je do većeg zauzimanja $5HT_{2A}$ nego dopaminskih D_2 receptora. Osim toga, ispitivanje snimanjem jednofotonskom emisijskom računalnom tomografijom (SPECT, engl. *Single Photon Emission Computed Tomography*) u bolesnika sa shizofrenijom otkrilo je da bolesnici koji reagiraju na olanzapin imaju manju zauzetost strijatalnih D_2 receptora od bolesnika koji su reagirali na neke druge antipsihotike i risperidon, dok je zauzetost bila usporediva s onom u bolesnika koji su reagirali na klozapin.

Klinička djelotvornost

U dva od dva placebom kontrolirana ispitivanja te u dva od tri usporedna kontrolirana ispitivanja s preko 2900 bolesnika sa shizofrenijom koji su imali i pozitivne i negativne simptome olanzapin je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem negativnih i pozitivnih simptoma.

U multinacionalnom, dvostruko slijepom, komparativnom ispitivanju shizofrenije, shizoafektivnih i povezanih poremećaja, koje je obuhvaćalo 1481 bolesnika s različitim stupnjevima pridruženih simptoma depresije (srednja početna vrijednost 16,6 po Montgomery-Asberg ljestvici depresije), prospektivna sekundarna analiza vrijednosti promjene raspoloženja od početnog do krajnjeg pokazala je statistički značajno poboljšanje (p=0,001) u korist olanzapina (-6,0) u odnosu na haloperidol (-3,1).

U bolesnika s manijom ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja olanzapin je pokazao superiornu djelotvornost u odnosu na placebo i valproat seminatrij (divalproeks) u smanjenju simptoma manije tijekom 3 tjedna. Olanzapin je također pokazao usporedive rezultate djelotvornosti u odnosu na haloperidol u smislu udjela bolesnika koji su u 6. i 12. tjednu liječenja pokazali simptomatsku remisiju manije i depresije. U ispitivanju istodobne terapije u bolesnika liječenih litijem ili valproatom tijekom najmanje 2 tjedna, dodavanje 10 mg olanzapina (istodobna terapija litijem ili valproatom) rezultiralo je većim smanjenjem simptoma manije nego monoterapija litijem ili valproatom nakon 6 tjedana.

U 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa u bolesnika s epizodom manije koji su postigli remisiju na olanzapinu, a zatim su randomizirani u skupinu koja je uzimala olanzapin ili placebo, olanzapin je pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u primarnoj mjeri ishoda – relapsu bipolarnog poremećaja. Olanzapin je također pokazao statistički značajnu prednost nad placebom u sprječavanju relapsa manije ili relapsa depresije.

U drugom 12-mjesečnom ispitivanju prevencije relapsa epizode manije, bolesnici koji su postigli remisiju kombinacijom olanzapina i litija te su potom bili randomizirani u skupinu koja je primala samo olanzapin ili samo litij, olanzapin nije bio statistički inferioran litiju u pogledu primarne mjere ishoda – relapsa bipolarnog poremećaja (olanzapin 30,0%, litij 38,3%; p=0,055).

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

U 18-mjesečnom ispitivanju istodobne terapije u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama, koji su stabilizirani olanzapinom i stabilizatorom raspoloženja (litij ili valproat) dugotrajna istodobna terapija olanzapinom s litijem ili valproatom nije bila statistički značajno superiorna u odnosu na litij ili valproat primijenjen u monoterapiji za odgađanje relapsa bipolarnog poremećaja definiranog prema (dijagnostičkim) kriterijima sindroma.

Pedijatrijska populacija
Podaci o djelotvornosti iz kontroliranih ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) su ograničeni na kratkotrajna ispitivanja u shizofreniji (6 tjedana) i maniji povezanima s bipolarnim poremećajem I (3 tjedna), a obuhvatilo je manje od 200 adolescenata. Olanzapin se primjenjivao u fleksibilnoj dozi koja je započinjala s 2,5 mg dnevno i postupno je povećavana do 20 mg dnevno. Tijekom liječenja olanzapinom u adolescenata je primijećen značajno veći porast tjelesne težine u usporedbi s odraslim osobama. Veličine promjena vrijednosti ukupnog kolesterola natašte, LDL kolesterola, triglicerida i prolaktina bile su veće u adolescenata nego u odraslih (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ne postoje podaci iz kontroliranih ispitivanja o održavanju učinka ni dugotrajnoj sigurnosti (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Informacije o dugotrajnoj sigurnosti primjene ograničene su prvenstveno na podatke iz otvorenih nekontroliranih ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Olanzapin se dobro apsorbira nakon peroralne primjene, dosežući vršne koncentracije u plazmi unutar 5 do 8 sati. Hrana ne utječe na apsorpciju. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lijeka u odnosu na intravensku primjenu nije ustanovljena.

Distribucija
Vezanje olanzapina na proteine u plazmi bilo je oko 93% u rasponu koncentracija od približno 7 do približno 1000 ng/ml. Olanzapin se prvenstveno veže za albumin i α_1-kiseli-glikoprotein.

Biotransformacija
Olanzapin se metabolizira u jetri konjugacijskim i oksidacijskim putevima. Glavni cirkulirajući metabolit je 10-N-glukuronid, koji ne prolazi krvno-moždanu barijeru. Citokromi P450-CYP1A2 i P450-CYP2D6 doprinose stvaranju N-dezmetil i 2-hidroksimetil metabolita te u ispitivanjima na životinjama oba pokazuju značajno manje *in vivo* farmakološko djelovanje od olanzapina. Prevladavajuće farmakološko djelovanje proizlazi iz izvornog olanzapina.

Eliminacija
Prosječno poluvrijeme eliminacije olanzapina u zdravih ispitanika nakon peroralne primjene varira ovisno o dobi i spolu.

U zdravih starijih ispitanika (65 godina i starijih) u odnosu na mlađe ispitanike prosječno poluvrijeme eliminacije bilo je produljeno (51,8 naspram 33,8 sati), a klirens smanjen (17,5 naspram 18,2 l/h). Farmakokinetička varijabilnost uočena u starijih osoba je unutar raspona za mlađe osobe. U 44 bolesnika sa shizofrenijom u dobi iznad 65 godina doziranje od 5 do 20 mg/dan nije bilo povezano ni sa kakvim posebnim profilom nuspojava.

U žena je prosječno poluvrijeme eliminacije nešto duže u odnosu na muškarce (36,7 naspram 32,3 sata), a klirens je smanjen (18,9 naspram 27,3 l/h). Međutim, olanzapin (5-20 mg) je u bolesnica (n=467) pokazao profil sigurnosti usporediv s onim u bolesnika (n=869).

Oštećenje bubrega
U bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min) nije bilo značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike u prosječnom poluvremenu eliminacije (37,7 naspram 32,4 sata) ili klirensu (21,2 naspram 25,0 l/h). Ispitivanje masene bilance pokazalo je da se približno 57% olanzapina označenog radioizotopom pojavljuje u mokraći, uglavnom u obliku metabolita.

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje jetre
Malo ispitivanje utjecaja oštećene funkcije jetre, provedeno u 6 ispitanika s klinički značajnom (Child Pugh A (n = 5) i B (n = 1)) cirozom, pokazalo je mali učinak na farmakokinetiku peroralno primijenjenog olanzapina (jedna doza od 2,5 – 7,5 mg): ispitanici s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre imali su blago povišen sistemski klirens i brže poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (n = 3). Bilo je više pušača među ispitanicima s cirozom (4/6, 67%) nego među ispitanicima koji nisu imali disfunkciju jetre (0/3, 0%).

Pušenje
Prosječno poluvrijeme eliminacije u ispitanika nepušača (muškarci i žene) bilo je duže nego u ispitanika pušača (38,6 naspram 30,4 sata), a klirens je bio manji (18,6 naspram 27,7 l/h). Klirens olanzapina u plazmi bio je niži u starijih nego u mlađih ispitanika, u žena nego u muškaraca te u nepušača nego pušača. Međutim, veličina utjecaja dobi, spola ili pušenja na klirens i poluvijek olanzapina malena je u usporedbi s ukupnom varijabilnošću među pojedincima.

U ispitivanju na bijelcima, Japancima i Kinezima nisu postojale razlike u farmakokinetičkim parametrima između ove tri populacije.

Pedijatrijska populacija
Adolescenti (u dobi od 13 do 17 godina): farmakokinetika olanzapina je slična između adolescenata i odraslih. U kliničkim ispitivanjima prosječna izloženost olanzapinu bila je približno 27% viša u adolescenata. Demografske razlike između adolescenata i odraslih obuhvaćale su manju prosječnu tjelesnu težinu i manji broj pušača adolescenata. Ti faktori moguće doprinose većoj prosječnoj izloženosti uočenoj u adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost (nakon jedne doze)
Znakovi oralne toksičnosti u glodavaca bili su karakteristični za snažne neuroleptičke spojeve: hipoaktivnost, koma, tremor, kloničke konvulzije, salivacija te smanjen prirast tjelesne težine. Medijan letalnih doza bio je približno 210 mg/kg (miševi), odnosno 175 mg/kg (štakori). Psi su podnosili pojedinačne peroralne doze do 100 mg/kg bez smrtnog ishoda. Klinički znakovi uključivali su sedaciju, ataksiju, tremore, ubrzan srčani ritam, otežano disanje, miozu i anoreksiju. U majmuna su pojedinačne peroralne doze do 100 mg/kg dovodile do prostracije, a u većim dozama do polusvjesnog stanja.

Toksičnost ponovljenih doza
U ispitivanjima u trajanju do 3 mjeseca na miševima te do godine dana na štakorima i psima prevladavajući učinci bili su depresija središnjeg živčanog sustava, antikolinergički učinci i periferni hematološki poremećaji. Na depresiju središnjeg živčanog sustava razvila se podnošljivost. Pri visokim dozama bili su smanjeni parametri rasta. Reverzibilni učinci sukladni s porastom prolaktina u štakora uključivali su smanjenje težine jajnika i maternice te morfološke promjene epitela rodnice i mliječnih žlijezda.

Hematološka toksičnost
U svakoj su vrsti pronađeni učinci na hematološke parametre, uključujući smanjenje broja cirkulirajućih leukocita ovisno o dozi u miševa te nespecifično smanjenje broja cirkulirajućih leukocita u štakora. Međutim, nisu nađeni dokazi citotoksičnosti za koštanu srž. Reverzibilna neutropenija, trombocitopenija ili anemija razvile su se u malog broja pasa liječenih dozom od 8 ili 10 mg/kg/dan (ukupna izloženost olanzapinu [AUC] je 12 do 15 puta veća nego izloženost u čovjeka kojemu je dana doza od 12 mg). U pasa s citopenijom nije bilo štetnih učinaka za matične i proliferacijske stanice koštane srži.

Reproduktivna toksičnost
Olanzapin nije imao teratogene učinke. Sedacija je utjecala na sposobnost parenja mužjaka štakora.

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

Na estrusne cikluse u štakora utjecale su doze od 1,1 mg/kg (3 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi), a na parametre reprodukcije utjecala je doza od 3 mg/kg (9 puta veća doza od maksimalne doze u ljudi). U mladunčadi štakora kojima je davan olanzapin primijećeni su zastoj u fetalnom razvoju i prolazno smanjenje razina aktivnosti.

Mutagenost
Olanzapin nije bio mutagen ni klastogen u punom rasponu standardnih testova koji su uključivali testove bakterijske mutacije te *in vitro* i *in vivo* testove na sisavcima.

Kancerogenost
Na temelju rezultata ispitivanja u miševa i štakora zaključeno je da olanzapin nije kancerogen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
krospovidon (vrsta A)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Olanzapin Devatis 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg i 10 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), glicerolkaprilokaprat, natrijev laurilsulfat.

Olanzapin Devatis 15 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), glicerolkaprilokaprat, natrijev laurilsulfat, FD&C plava br. 2/indigo karmin aluminijski lak (E132), željezov oksid, žuti (E172).

Olanzapin Devatis 20 mg filmom obložene tablete
poli(vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b), titanijev dioksid (E171), glicerolkaprilokaprat, natrijev laurilsulfat, željezov oksid, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni PVC/PCTFE (polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen) blisteri s aluminijskom folijom u kutijama s 28, 30, 35, 56, 70, 98, 100, 250 (višestruko pakiranje 5 x 50) i 500 (višestruko pakiranje 5 x 100) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Devatis GmbH Spitalstrasse 22**,** 79539 Lörrach, Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Olanzapin Devatis 2,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-029388437
Olanzapin Devatis 5 mg filmom obložene tablete: HR-H-055841439
Olanzapin Devatis 7,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-351891850
Olanzapin Devatis 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-058156488
Olanzapin Devatis 15 mg filmom obložene tablete: HR-H-854618310
Olanzapin Devatis 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-227442454

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29. listopada 2026./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

HALMED
29 - 10 - 2026
ODOBRENO