

Склад

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг або 10 мг, або 15 мг, або 20 мг оланзапіну (що еквівалентно 7,03 мг або 14,06 мг, або 21,09 мг, або 28,12 мг оланзапіну дигідрохлориду тригідрату відповідно);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, гіпролоза (гідроксипропілцелюлоза), кросповідон, магнію стеарат;

склад оболонки: opadry Y-1-7000 білий (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), макрогол 400), гіпромелоза, хіноліновий жовтий (E 104).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг: жовтого кольору, продовгуваті, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без або майже без запаху, з рискою з одного боку, з гравіруванням стилізованої літери «Е» та цифрою «402» з іншого боку;

10 мг: жовтого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без або майже без запаху, з гравіруванням стилізованої літери «Е» та цифрою «404» з одного боку;

15 мг: жовтого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, без або майже без запаху, з гравіруванням стилізованої літери «Е» та цифрою «405» з одного боку;

20 мг: жовтого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням стилізованої літери «Е» та цифрою «406» з одного боку.

Фармакотерапевтична група

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом, стабілізує настрій, із широким спектром фармакологічної дії, зумовленим впливом на різні рецептори.

У доклінічних дослідженнях виявлена спорідненість оланзапіну з деякими рецепторами (K_i ; <100 nM) – серотоніну $5HT_{2A/2C}$, $5-HT_3$, $5-HT_6$; допаміну D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , D_5 ; холінергічними мускариновими рецепторами M1-M5; адренергічним рецептором α_1 та гістаміновим рецептором H_1 .

У процесі досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів $5HT$, так і до допамінових і холінергічних рецепторів. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну $5HT_2$, ніж з рецепторами допаміну D_2 , у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Електрофізіологічні дослідження показали, що оланзапін селективно зменшує збудливість мезолімбічних (A10) допамінергічних нейронів, виявляючи при цьому незначний вплив на стріарні (A9) шляхи, пов'язані з моторною функцією. Оланзапін гальмує умовний рефлекс уникнення, що свідчить про його антипсихотичну активність при прийомі в дозах, менших, ніж дози, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів. На відміну від деяких інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники при проведенні анксіолітичного тесту.

При одноразовому пероральному прийомі 10 мг оланзапіну у процесі позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) за участі здорових добровольців з'ясовано, що оланзапін мав більший рівень зв'язування з рецепторами $5HT_{2A}$, ніж з допаміновими рецепторами D_2 . Крім того, у результаті аналізу зображень, отриманих під час досліджень пацієнтів, хворих на шизофренію, методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), з'ясувалося, що чутливі до оланзапіну пацієнти виявляли менший рівень зв'язування зі стріарними D_2 -рецепторами, ніж інші антипсихотичні та рисперидончутливі пацієнти порівняно з клозапінчутливими пацієнтами.

Клінічна ефективність

Під час двох із двох плацебо-контрольованих і двох із трьох порівняльно-контрольованих досліджень за участі понад 2900 хворих на шизофренію з позитивними і негативними симптомами оланзапін показав статистично достовірні дані поліпшення як негативних, так і позитивних симптомів.

У процесі міжнародних подвійних сліпих порівняльних досліджень за участю 1481 хворих на шизофренію, шизоафективність та з асоційованими з цими хворобами розладами з різним ступенем порушень, що пов'язані з депресивними симптомами (16,6 пункта за шкалою Монтгомері-Асберга для оцінки депресії), проспективне вторинне дослідження від початку до кінця оцінки змін настрою встановило статистично значуще покращення ($p = 0,001$) після лікування оланзапіном (-6,0) порівняно з таким при лікуванні галоперидолом (-3,1).

У пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами при біполярному розладі оланзапін продемонстрував високу ефективність у зниженні маніакальних симптомів протягом 3 тижнів порівняно з плацебо та вальпроатом натрію (дивалпроекс). Оланзапін також показав порівнянну ефективність результатів з галоперидолом у перерахуванні на частку пацієнтів із симптоматичною стадією ремісії, починаючи з манії та депресії на 6 і 12 тижнях лікування. У процесі дослідження під час супутнього лікування літієм або вальпроатом протягом 2 тижнів з додаванням оланзапіну в дозі 10 мг встановлено значне зниження симптомів манії порівняно з таким при монотерапії літієм або вальпроатом після 6 тижнів лікування.

У процесі 12-місячного дослідження профілактики рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які досягли ремісії за допомогою оланзапіну і в подальшому були рандомізовані у групи прийому оланзапіну або плацебо, оланзапін продемонстрував статистично значущу перевагу порівняно з плацебо в кінцевій точці критерію оцінки рецидиву біполярного розладу. Оланзапін також показав статистично значущі переваги над плацебо в рамках запобігання рецидиву манії або рецидиву депресії.

У процесі наступного 12-місячного дослідження профілактики рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які досягли ремісії у результаті супутнього лікування оланзапіном та літієм і згодом були рандомізовані у групи прийому оланзапіну або літію окремо, оланзапін не мав статистично значущої переваги над літієм у кінцевій точці критерію оцінки рецидиву біполярного розладу (оланзапін 30 %, літій 38,3 %, $p = 0,055$).

У процесі 18-місячного дослідження під час супутнього лікування маніакальних або змішаних епізодів стан пацієнтів стабілізували за допомогою оланзапіну, як стабілізатор настрою застосовували літій або вальпроат; довготривале супутнє лікування оланзапіном із літієм або вальпроатом не встановило статистично значущої переваги над монотерапією літієм або вальпроатом і відтермінування рецидивів біполярних розладів, визначених відповідно до синдромного (діагностичного) критерію.

Діти.

Досвід застосування підліткам (віком від 13 до 17 років) обмежений, відповідно до отриманих даних щодо ефективності короткотривалого лікування шизофренії (6 тижнів) та манії, пов'язаної з біполярними розладами (3 тижні), з участю менше ніж 200 підлітків. Початкова доза оланзапіну становила 2,5 мг та досягала 20 мг/добу. Під час лікування оланзапіном маса тіла у підлітків значно збільшилася порівняно з дорослими. У підлітків спостерігалось підвищення рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності,

тригліцеридів та пролактину порівняно з дорослими (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Дані щодо підтримання ефекту лікування та довготривалих досліджень, одержані з відкритих неконтрольованих клінічних досліджень, обмежені (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Фармакокінетика.

Абсорбція

Оланзапін добре всмоктується після перорального прийому, максимальна концентрація його у плазмі крові досягається через 5-8 годин. Вживання їжі не впливає на всмоктування оланзапіну. Абсолютна біодоступність пероральної форми прийому оланзапіну порівняно з внутрішньовенною не встановлена.

Розподіл

Рівень зв'язування оланзапіну з протеїнами плазми крові становив приблизно 93 % для концентрації у межах від 7 до 1000 нг/мл. Оланзапін зв'язується переважно з альбуміном і α_1 -кислим глікопротеїном.

Біотрансформація

Оланзапін метаболізується у печінці шляхом кон'югації та окиснення. Основним циркулюючим метаболітом є 10-N-глюкуронід, який не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Цитохроми P450-CYP1A2 і P450-CYP2D6 сприяють утворенню метаболітів N-дезметилу та 2-гідроксиметилу, які виявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін, у процесі досліджень на тваринах. Переважаюча фармакологічна активність зумовлена первинним оланзапіном.

Виведення

Після перорального застосування середній період напіввиведення у здорових добровольців коливався залежно від віку та статі.

У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років), порівняно з молодшими за віком добровольцями, середній період напіввиведення був триваліший (51,8 проти 33,8 години), а кліренс препарату був знижений (17,5 проти 18,2 л/годину). Фармакокінетичні коливання, що спостерігалися у пацієнтів літнього віку, знаходилися у межах діапазону, визначеного для молодших осіб. У 44 хворих віком від 65 років, хворих на шизофренію, дози від 5 до 20 мг на добу не впливали на характер побічних реакцій.

У жінок, порівняно з чоловіками, середній період напіввиведення був триваліший (36,7 проти 32,3 години), а кліренс у плазмі крові був знижений (18,9 проти 27,3 л/годину). Однак оланзапін (5-20 мг) продемонстрував аналогічний профіль безпеки як у жінок (n = 467), так і у чоловіків (n = 869).

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <10 мл/хв), порівняно зі здоровими добровольцями, була відсутня істотна різниця у середньому періоді напіввиведення (37,7 проти 32,4 години) та кліренсі препарату (21,2 проти 25,0 л/годину). Аналіз масового балансу показав, що приблизно 57 % оланзапіну з радіоактивною міткою були наявні у сечі, головним чином у вигляді метаболітів.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У процесі дослідження впливу печінкової недостатності з участю 6 пацієнтів з клінічно значущим цирозом (клас А (n = 5) та В (n = 1) за шкалою Чайлда-П'ю) було виявлено незначний вплив на фармакокінетику перорально введеного оланзапіну (одноразова доза становить 2,5-7,5 мг). Пацієнти з легкими та помірними порушеннями функції печінки мали дещо підвищений системний кліренс та більш швидкий період виведення порівняно з пацієнтами, у яких не було порушення функції печінки (n = 3). Серед пацієнтів із цирозом було більше курців (4/6; 67 %), ніж серед пацієнтів без порушення функції печінки (0/3; 0 %).

Пацієнти, які палять

В осіб, які не палять, порівняно з особами, які мають звичку палити (чоловіки і жінки), середній період напіввиведення подовжувався (38,6 проти 30,4 години), а кліренс у плазмі крові був знижений (18,6 проти 27,7 л/годину).

Кліренс оланзапіну у плазмі крові нижчий у осіб літнього віку порівняно з молодими, у жінок, порівняно з чоловіками, та в осіб, які не палять, порівняно з тими, хто має звичку палити. Проте ступінь впливу віку, статі або паління на кліренс оланзапіну у плазмі крові та період напіввиведення оланзапіну незначний, порівняно зі загальною мінливістю між індивідуумами.

У процесі досліджень за участю пацієнтів-європейців, пацієнтів японської та китайської національностей відмінностей у фармакокінетиці оланзапіну не виявлено.

Діти

Фармакокінетика оланзапіну у підлітків і дорослих подібна. У процесі клінічних досліджень середній вплив оланзапіну був приблизно на 27 % вищий у підлітків. Демографічні відмінності між підлітками і дорослими включають нижчу середню масу тіла та меншу кількість курців серед пацієнтів підліткового віку. Такі фактори, імовірно, впливають на вищий середній ефект оланзапіну, що спостерігався у підлітків.

Показання

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

Оланзапін ефективний для підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію.

Оланзапін показаний для лікування маніакальних епізодів помірного та важкого ступеня.

Оланзапін показаний для профілактики повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Відомо, що дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводили тільки з участю дорослих.

Взаємодії, що мають потенційний вплив на оланзапін

Оскільки оланзапін метаболізується ізоферментом CYP1A2, речовини, що специфічно інгібують або індують цей ізофермент, можуть впливати на фармакокінетику оланзапіну.

Індуктори CYP1A2

Метаболізм оланзапіну може бути індукований палінням та застосуванням карбамазепіну, який призводить до зниження концентрації оланзапіну.

Спостерігалася слабе або помірне підвищення кліренсу оланзапіну. Клінічні

висновки обмежені, але рекомендується клінічний моніторинг та, якщо необхідно, збільшення дози оланзапіну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інгібітори CYP1A2

Флуоксамін, специфічний інгібітор CYP1A2, істотно знижує метаболізм оланзапіну. Це призводить до середнього зростання максимальної концентрації (C_{max}) після прийому флуоксаміну на 54 % серед жінок, які не палять, та на 77 % серед чоловіків, які палять. Середнє зростання площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) оланзапіну становить 52 % та 108 % відповідно. Для пацієнтів, які застосовують флуоксамін або будь-які інші інгібітори CYP1A2, наприклад ципрофлоксацин, необхідно призначати знижені дози оланзапіну. Необхідно розглянути можливість зниження дози оланзапіну, якщо ініційовано лікування інгібітором CYP1A2.

Зниження біодоступності

Застосування активованого вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50-60 % і повинно застосовуватися протягом 2 годин до прийому або 2 годин після прийому оланзапіну.

Флуоксетин (інгібітор CYP2D6), одноразова доза антацидів, що містять алюміній та магній, або циметидину істотно не впливали на фармакокінетику оланзапіну.

Потенційна здатність оланзапіну взаємодіяти з іншими лікарськими засобами

Оланзапін може виявляти антагонізм до ефектів прямих та непрямих агоністів допаміну.

Оланзапін не пригнічував основні CYP450-ізоферменти (наприклад, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro*. Таким чином, не очікується ніяких особливих взаємодій, що підтверджено в дослідженнях *in vivo*, де не відзначалось інгібування метаболізму оланзапіну при застосуванні таких активних речовин: трициклічних антидепресантів (що представляють переважно шлях CYP2D6), варфарину (CYP2C9), теофіліну (CYP1A2) або діазепаму (CYP3A4, 2C19).

Не було відзначено взаємодії оланзапіну при застосуванні його з літієм або біпериденом.

Терапевтичний моніторинг рівня вальпроату в плазмі крові не виявив необхідності корекції дози вальпроату при супутньому застосуванні з оланзапіном.

Загальна активність щодо центральної нервової системи (ЦНС)

З обережністю слід застосовувати оланзапін пацієнтам, які приймають етанол або лікарські засоби, що можуть спричинити пригнічення ЦНС.

Супутнє застосування оланзапіну з антипаркінсонічними препаратами пацієнтам із хворобою Паркінсона та деменцією не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Інтервал QTc

Слід з обережністю призначати оланзапін з іншими препаратами з відомим ризиком підвищення інтервалу QTc (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості щодо застосування

Під час лікування антипсихотичними засобами поліпшення пригніченого стану пацієнта може зайняти від кількох днів до кількох тижнів. Протягом цього періоду необхідний ретельний моніторинг пацієнтів.

Психоз, пов'язаний з деменцією та/або розладами поведінки. Оланзапін не призначений для лікування психозів, пов'язаних з деменцією та/або порушеннями поведінки, а також не рекомендується для застосування даним пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. У ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 6-12 тижнів) за участі пацієнтів літнього віку (середній вік 78 років), які страждають на психози, пов'язані з деменцією та/або порушенням поведінки, кількість летальних випадків була у 2 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно з плацебо (3,5 % проти 1,5 % відповідно). Висока летальність не була пов'язана з величиною застосовуваних доз оланзапіну (середня добова доза становила 4,4 мг) або з тривалістю лікування. Фактори ризику, які можуть спричинити підвищення летальності, включають вік від 65 років, дисфагію, седацію, недоїдання та зневоднення, легеневі хвороби (пневмонія з або без аспірації), супутнє застосування бензодіазепінів. Проте випадки летальності були вищі при терапії оланзапіном, ніж при прийомі плацебо, незалежно від факторів ризику.

У процесі клінічних досліджень спостерігалися випадки цереброваскулярних побічних реакцій (наприклад, інсульт, транзиторний ішемічний інсульт), у тому числі з летальним наслідком. Кількість цереброваскулярних побічних реакцій була у 3 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (1,3 % проти 0,4 % відповідно). Усі пацієнти, які приймали оланзапін або плацебо і у яких спостерігалися цереброваскулярні побічні реакції, мали фактори ризику. Вік від 75 років та судинний/змішаний тип деменції були ідентифіковані як фактори ризику цереброваскулярних побічних реакцій при

терапії оланзапіном. Ефективність оланзапіну не була встановлена у ході даних досліджень.

Хвороба Паркінсона. Не рекомендовано застосування оланзапіну у терапії психозів, що асоційовані з агоністами допаміну в пацієнтів із хворобою Паркінсона. У процесі клінічних досліджень дуже часто спостерігалось погіршення симптоматики хвороби Паркінсона та галюцинацій, частіше, ніж при прийомі плацебо (див. розділ «Побічні реакції»); при лікуванні психотичних симптомів терапія оланзапіном не була більш ефективною порівняно із застосуванням плацебо. У цих дослідженнях від пацієнтів вимагалось постійне застосовування найменшої ефективної дози антипаркінсонічних лікарських засобів (агоністів допаміну), а також застосовування тих самих антипаркінсонічних лікарських засобів і доз протягом усього дослідження. Терапію оланзапіном було розпочато з дози 2,5 мг на добу, яку збільшували шляхом титрування до максимального дози 15 мг на добу.

Нейролептичний злаякісний синдром (НЗС). НЗС – це потенційно летальний симптомокомплекс, описаний у зв'язку з антипсихотичними препаратами. Рідко повідомлялося про випадки НЗС, пов'язані із застосуванням оланзапіну. Клінічними проявами НЗС є гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищений рівень креатинінфосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Клінічний прояв НЗС або наявність гіпертермії без клінічного прояву НЗС потребує негайної відміни всіх антипсихотичних засобів, включаючи оланзапін.

Гіперглікемія і цукровий діабет. Нечасто повідомлялося про гіперглікемію та/або розвиток цукрового діабету або погіршення перебігу вже існуючого, асоційованого з кетоацидозом або діабетичною комою, а також про летальні випадки (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках повідомлялося про попереднє підвищення маси тіла, що могло бути фактором ризику.

Рекомендовано проводити відповідний клінічний моніторинг пацієнтів із цукровим діабетом та пацієнтів із факторами ризику розвитку цукрового діабету, зокрема вимірювати рівень глюкози у крові на початку лікування, через 12 тижнів, а також щорічно у подальшому. Пацієнти, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, повинні бути під наглядом для виявлення симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). Пацієнтів із цукровим діабетом та пацієнтів із факторами ризику розвитку діабету необхідно регулярно контролювати щодо погіршення рівня контролю глюкози. Слід регулярно контролювати масу тіла, наприклад на

початку лікування, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів, а також 1 раз на квартал у подальшому.

Зміни рівня ліпідів. Небажані зміни рівня ліпідів спостерігалися у пацієнтів, які отримували оланзапін у плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях (див. розділ «Побічні реакції»). Зміни рівня ліпідів слід корегувати належним чином у пацієнтів із дисліпідемією та у пацієнтів із факторами ризику розвитку порушень обміну ліпідів. Пацієнтам, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, необхідно регулярно контролювати рівень ліпідів у крові, наприклад на початку лікування, через 12 тижнів, а також кожні 5 років у подальшому.

Антихолінергічна активність. Попри виявлення антихолінергічної активності оланзапіну *in vitro*, у процесі клінічних досліджень доведено низьку частоту розвитку пов'язаних з нею антихолінергічних явищ. Однак через обмеженість клінічного досвіду застосування оланзапіну пацієнтам зі супутніми захворюваннями слід бути обережними при призначенні препарату пацієнтам із гіпертрофією простати, паралітичною кишковою непрохідністю або подібними станами.

Показники функції печінки. При застосуванні оланзапіну часто спостерігалися транзиторні асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ АлАТ та АсАТ, особливо на початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/або АсАТ, ознаками та симптомами порушення функції печінки, пацієнтам із попередньо існуючими станами, пов'язаними з печінковою недостатністю, а також пацієнтам, які приймають потенційно гепатотоксичні препарати, оланзапін призначають з обережністю. При виявленні гепатиту (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ураження печінки) оланзапін необхідно відмінити.

Нейтропенія. Оланзапін необхідно з обережністю призначати при низькому рівні лейкоцитів та/або нейтрофілів з будь-якої причини, пацієнтам, які отримують лікування препаратами, що можуть спричинити нейтропенію, пацієнтам, які мають в анамнезі медикаментозне пригнічення/токсичне ураження кісткового мозку, пацієнтам із пригніченням кісткового мозку, спричиненим супутніми захворюваннями, опроміненням чи хіміотерапією, та пацієнтам із гіпереозинофілією та мієлопроліферативним захворюванням. Нейтропенія є частим побічним ефектом при сумісному застосуванні вальпроату та оланзапіну (див. розділ «Побічні реакції»).

Припинення терапії. При раптовому припиненні терапії дуже рідко ($\geq 0,01$ % та 0,1 %) повідомлялося про гострі симптоми, зокрема про надмірне потовиділення, безсоння, тремор, роздратованість, нудоту або блювання.

Інтервал QT.

У клінічних дослідженнях клінічно значуще подовження інтервалу QTс (корекція QT за Фрідеріком (QTсF) ≥ 500 мілісекунд (мсек) у будь-який час після початку терапії у пацієнтів із вихідним QTсF < 500 мсек до початку терапії) у пацієнтів, які лікувалися оланзапіном спостерігалось нечасто (від 0,1% до 1%). Порівняно з плацебо не виявлено значної різниці у частоті асоційованих кардіальних побічних реакцій. Однак, призначати оланзапін у комбінації з препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QTс, слід з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом пролонгації інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагнезіємією.

Тромбоемболія. Нечасто повідомлялося про тимчасовий зв'язок між лікуванням оланзапіном та випадками розвитку венозної тромбоемболії ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$). Причинно-наслідковий зв'язок між лікуванням оланзапіном та розвитком венозної тромбоемболії не встановлено. Однак, беручи до уваги те, що у пацієнтів із шизофренією часто розвивається схильність до тромбоемболії, необхідно враховувати усі можливі фактори ризику, наприклад іммобілізацію пацієнта, та вживати всіх необхідних попереджувальних заходів.

Загальна дія на ЦНС. Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно проводити додаткові застережні заходи при прийомі оланзапіну в поєднанні з іншими препаратами центральної дії, включаючи вживання алкоголю. При дослідженнях *in vitro* з антагоністами допаміну виявлено, що оланзапін може антагоністично впливати на ефекти прямих та непрямих агоністів допаміну.

Епілептичні напади. Оланзапін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі або пацієнтам, у яких наявні фактори, що знижують судомний поріг. Нечасто повідомлялося про випадки епілептичних нападів при лікуванні оланзапіном. У більшості цих випадків пацієнти мали в анамнезі епілептичні напади або ризик їх виникнення був підвищений.

Пізня дискінезія. У процесі порівняльних клінічних досліджень тривалістю 1 рік або менше при прийомі оланзапіну спостерігалася статистично значущо нижча частота виникнення дискінезії, спричиненої лікуванням. Через зростаючий ризик розвитку пізньої дискінезії при тривалому прийомі антипсихотичних препаратів необхідне узгоджене зниження дози або повна відміна препарату при появі у пацієнта ознак чи симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть посилюватися або навіть з'являтися після припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія. Нечасто повідомлялося про випадки ортостатичної гіпотензії у пацієнтів літнього віку в процесі клінічних досліджень. Під час застосування оланзапіну рекомендується періодичне вимірювання артеріального тиску пацієнтам віком від 65 років.

Раптова зупинка серця. У постмаркетингових звітах повідомлялося про випадки раптової серцевої смерті пацієнтів, які приймали оланзапін. Відповідно до ретроспективного обсерваційного когортного дослідження, ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів, які застосовували оланзапін, підвищувався майже вдвічі, порівняно з пацієнтами, які не застосовували антипсихотики. Ризик при застосуванні оланзапіну відповідає такому при застосуванні атипичних антипсихотичних лікарських засобів, що були включені до об'єднаного аналізу.

Діти і підлітки

Оланзапін не рекомендований для лікування дітей та підлітків. У процесі дослідження пацієнтів віком 13-17 років зафіксовано різні побічні реакції: збільшення маси тіла, зміну метаболічних параметрів та збільшення рівня пролактину (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»).

Лактоза. Препарат містить лактози моногідрат, тому його не слід застосовувати хворим, які мають спадкову непереносимість лактози, дефіцит лактази або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження дії оланзапіну на вагітних. Пацієнтки під час лікування оланзапіном повинні повідомити свого лікаря про вагітність або намір завагітніти. Оскільки існуючий досвід лікування вагітних оланзапіном обмежений, оланзапін у період вагітності необхідно застосовувати тільки тоді, коли очікувані результати виправдовують можливий ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали антипсихотичні лікарські засоби (включаючи оланзапін) протягом III триместру вагітності, існує ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні порушення та/або синдром відміни, симптоми яких можуть після народження змінюватися за силою та тривалістю. Повідомлялося про ажитацію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес-синдром або розлади харчування. Тому необхідно контролювати стан новонароджених.

Період годування груддю

При дослідженні здорових жінок, які годували груддю, оланзапін було виявлено у грудному молоці. Середня доза для немовляти (мг/кг) без ризику для нього оцінювалася як 1,8 % від материнської дози (мг/кг). Пацієнткам не рекомендується годувати немовлят груддю, якщо вони приймають оланзапін.

Фертильність

Вплив на фертильність невідомий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу оланзапіну на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилося. Оскільки оланзапін може спричинити сонливість та запаморочення, пацієнтів слід попередити про небезпеку, пов'язану з експлуатацією машин, включаючи автотранспортні засоби.

Спосіб застосування та дози

Дорослі

Шизофренія. Рекомендована початкова доза оланзапіну становить 10 мг 1 раз на добу.

Маніакальні епізоди. Рекомендована початкова доза оланзапіну як монотерапії становить 15 мг на добу або 10 мг на добу при комбінованому лікуванні (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами.

Рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу. Пацієнти з біполярними розладами, які отримували оланзапін для лікування маніакальних епізодів, продовжують отримувати оланзапін у тому ж дозуванні і для профілактики повторних нападів. За умови розвитку нового маніакального, депресивного або змішаного епізоду лікування необхідно продовжувати (у разі необхідності оптимізувавши дозу) разом із підтримуючою терапією для лікування симптомів порушення настрою, якщо є клінічна необхідність.

Лікування шизофренії, маніакальних епізодів та попередження рецидивів біполярного розладу. Щоденну дозу визначають на підставі клінічного статусу в діапазоні від 5 до 20 мг на добу. Збільшення рекомендованої початкової дози проводити з інтервалами не менше 24 годин лише після клінічного обстеження. Оланзапін застосовувати незалежно від вживання їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. При відміні препарату завершення терапії слід

проводити поступово.

Пацієнти літнього віку. Призначення меншої початкової дози (5 мг на добу) зазвичай не потрібне. Необхідність призначення меншої початкової дози потрібно розглядати для пацієнтів віком від 65 років при наявності клінічних показань (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою та/або печінковою недостатністю. Меншу початкову дозу (5 мг на добу) можна призначати таким пацієнтам. У разі наявності помірної печінкової недостатності (цироз, класи недостатності А або В за шкалою Чайлда-П'ю) початкова доза повинна становити 5 мг, підвищувати дозу необхідно з обережністю.

Пацієнти, які палять. Корекція дози залежно від наявності/відсутності звички до паління не потрібна.

Куріння може стимулювати метаболізм оланзапіну. Рекомендовано здійснювати клінічний моніторинг і у разі необхідності розглянути можливість збільшення дози оланзапіну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Меншу початкову дозу можна призначати пацієнтам із комбінацією факторів (жіноча стать, літній вік, відсутність звички до паління), які можуть знижувати метаболізм оланзапіну. Підвищення дози таким пацієнтам, якщо це показано, потрібно здійснювати консервативно (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Діти.

Оланзапін не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років, оскільки немає достатніх даних щодо безпеки та ефективності його застосування. У процесі короткострокових досліджень у пацієнтів підліткового віку відзначалося збільшення маси тіла, зміни рівня пролактину та ліпідів порівняно з дорослими (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

Передозування

Симптоми. Дуже поширені (>10 % випадків) – тахікардія, ажитація/агресивність, дизартрія, різні екстрапірамідні симптоми та знижений рівень свідомості, що варіюється від седації до коми.

Іншими значними ускладненнями передозування є делірій, судоми, кома, можливість виникнення НЗС, пригнічення дихання, аспірація, артеріальна

гіпертензія або гіпотензія, серцева аритмія (<2 % випадків передозування) та кардіопульмональний шок. Летальні наслідки відзначалися при гострому передозуванні на рівні 450 мг, але були й випадки виживання після гострого передозування після прийому 2 г оланзапіну перорально.

Лікування. Специфічний антидот оланзапіну відсутній. Не рекомендується викликати блювання. Рекомендовано стандартні процедури при передозуванні (наприклад, промивання шлунка, прийом активованого вугілля). Було виявлено, що супутній прийом активованого вугілля зменшує біодоступність оланзапіну при пероральному прийомі на 50-60 %.

Відповідно до клінічних проявів слід налагодити симптоматичне лікування та моніторинг життєво важливих функцій, включаючи лікування артеріальної гіпотензії та циркуляторної недостатності, а також підтримання дихання. Не слід застосовувати епінефрин, допамін та інші симпатоміметики з дією, характерною для бета-агоністів, оскільки бета-стимуляція може посилити прояви артеріальної гіпотензії. Для виявлення можливої аритмії необхідний моніторинг серцево-судинної системи. Ретельний медичний нагляд та моніторинг має тривати до повного одужання пацієнта.

Побічні ефекти

Короткий опис профілю безпеки

Дорослі

Найчастіші побічні реакції (спостерігалися у ≥ 1 % пацієнтів), пов'язані із застосуванням оланзапіну в процесі клінічних досліджень: сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівня пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози та тригліцеридів у крові (див. розділ «Особливості застосування»), глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, акатизія, паркінсонізм, лейкопенія, нейтропенія (див. розділ «Особливості застосування»), дискінезія, ортостатична гіпотензія, антихолінергічні ефекти, транзиторне асимптоматичне підвищення печінкових трансаміназ (див. розділ «Особливості застосування»), висипання, астенія, стомлюваність, гіпертермія, артралгія, підвищення рівня алкалінфосфатази, гаммаглутамілтрансферази, сечової кислоти, креатинфосфокінази та набряки.

Табличний перелік побічних реакцій

У таблиці підсумовано основні побічні реакції та лабораторні дослідження, визначені у процесі клінічних досліджень та на основі постмаркетингового досвіду.

У межах кожної групи частот побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Частота виникнення побічних реакцій класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна встановити на основі наявних даних).

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи				
	Еозинофілія, лейкопенія ¹⁰ , нейтропенія ¹⁰		Тромбоцитопенія ¹¹	
З боку імунної системи				
		Гіперчутливість ¹¹		
Порушення обміну речовин та розлади травлення				
	Підвищення рівня холестерину ^{2,3} , підвищення рівня глюкози ⁴ , підвищення рівня тригліцеридів ^{2,5} , глюкозурія, підвищення апетиту	Розвиток або загострення діабету, рідко пов'язаного з кетоацидозом або комою, включаючи деякі летальні випадки ¹¹	Гіпотермія ¹²	
З боку нервової системи				

	Запаморочення, акатизія ⁶ , Сонливість паркінсонізм ⁶ , дискінезія ⁶	Епілептичні напади, що були в анамнезі або були наявні фактори ризику ¹¹ , дистонія (включно з окулярним симптомом) ¹¹ , пізня дискінезія ¹¹ , амнезія ⁹ , дизартрія, заїкання ¹¹ , синдром втомлених ніг ¹¹	Нейролептичний злоякісний синдром ¹² , синдром відміни ^{7,12}	
З боку серцевої системи				
		Брадикардія, пролонгація інтервалу QTc	Вентрикулярна тахікардія/фібриляція, раптова смерть ¹¹	
З боку судинної системи				
	Ортостатична гіпотензія ¹⁰	Тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та глибокий венозний тромбоз)		
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та медіастинальні порушення				
		Кровотеча з носа ⁹		
З боку шлунково-кишкового тракту				

	Легкі, короткотривалі антихолінергічні ефекти, включаючи запор та сухість у роті	Здуття живота ⁹ , гіперсекреція слини ¹¹	Панкреатит ¹¹	
З боку гепатобіліарної системи				
	Транзиторний, асимптоматичний підйом рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), особливо на початку лікування		Гепатит (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ушкодження печінки) ¹¹	
З боку шкіри та її похідних				
	Висипання	Реакції світлочутливості, алопеція		Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини				
	Артралгія ⁹		Рабдоміоліз ¹¹	
З боку нирок та сечовидільної системи				

		Нетримання сечі, затримка сечі, утруднене сечовипускання ¹¹		
Вагітність, післяродовий та перинатальний період				
				Синдром відміни у новонародже- них
З боку репродуктивної системи та молочних залоз				
	Еректильна дисфункція у чоловіків; зниження лібідо у жінок та чоловіків	Аменорея, збільшення грудей, галакторея у жінок, гінекомастія/збіль- шення грудей у чоловіків	Пріапізм 12	
Загальні розлади та особливості застосування				
	Астенія, втомлюваність, набряки, пірексія ¹⁰			
Дослідження				

Підвищення рівня алкалін- фосфатази ¹⁰ , підвищення рівня креатинфосфокінази ¹¹ , пролактину Підвищення рівня В гаммаглутамілтрансферази ¹⁰ плазми ⁸ , підвищення рівня сечової кислоти ¹⁰	Підвищення загального білірубіну		
--	-------------------------------------	--	--

1 Клінічно значуще збільшення маси тіла спостерігалось в усіх категорій пацієнтів за ІМТ (індекс маси тіла). Після короткочасного лікування (середня тривалість становила 47 днів) збільшення маси тіла на $\geq 7\%$ спостерігалось дуже часто (22,2 % випадків), на $\geq 15\%$ спостерігалось часто (4,2 % випадків), на $\geq 25\%$ спостерігалось нечасто (0,8 % випадків). У пацієнтів, які отримували тривалу терапію (принаймні протягом 48 тижнів), збільшення маси тіла на $\geq 7\%$, $\geq 15\%$, $\geq 25\%$ спостерігалось дуже часто (у 64,4 %, 31,7 %, 12,3 % випадків відповідно).

2 Середні підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерол, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) і тригліцериди) були більш значні у пацієнтів, у яких спочатку не спостерігалось порушень обміну ліпідів.

3 Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ($< 5,17$ ммоль/л), який підвищувався до високого ($\geq 6,2$ ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про раптове підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ($\geq 5,17 - < 6,2$ ммоль/л) до високого рівня ($\geq 6,2$ ммоль/л).

4 Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ($< 5,56$ ммоль/л), який підвищувався до високого (≥ 7 ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про раптове підвищення рівня глюкози натще з початкового рівня ($\geq 5,56 - < 7$ ммоль/л) до високого рівня (≥ 7 ммоль/л).

5 Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ($< 1,69$ ммоль/л), який підвищувався до високого ($\geq 2,26$ ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про раптове підвищення рівня тригліцеридів натще з початкового рівня ($\geq 1,69 - < 2,26$ ммоль/л) до високого рівня ($\geq 2,26$ ммоль/л).

6 Під час клінічних досліджень частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які застосовували оланзапін, була вища, ніж у процесі досліджень плацебо, але клінічно незначно. Частота виникнення паркінсонізму, акатизії та дистонії у пацієнтів, які застосовували оланзапін, була нижча, ніж при застосуванні титрованих доз галоперидолу. Через відсутність інформації про

наявність в анамнезі гострих або пізніх екстрапірамідальних рухових порушень не можна встановити, що оланзапін менше спричиняє пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідальні синдроми.

7 У випадку раптового припинення терапії оланзапіном повідомлялося про гострі симптоми: підвищене потовиділення, безсоння, тремор, відчуття страху, нудоту і блювання.

8 У процесі клінічних досліджень (до 12 тижнів) визначено, що концентрація пролактину у плазмі крові перевищувала верхній ліміт норми у 30 % пацієнтів, які застосовували оланзапін, та в яких концентрація пролактину на початку дослідження відповідала нормі. У більшості пацієнтів таке підвищення було помірним і залишалося в межах значень, у два рази нижчих від верхнього рівня норми.

9 Побічні реакції визначено в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

10 Оцінка виміряних значень визначена в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

11 Побічні реакції визначено зі спонтанних постмаркетингових звітів з періодичністю, що встановлена на основі інтегрованої бази даних оланзапіну.

12 Побічні реакції визначено зі спонтанних постмаркетингових звітів з періодичністю, що оцінена з використанням довірчого інтервалу в верхньому ліміті норми (95 %) на основі інтегрованої бази даних оланзапіну.

Вплив при довготривалому застосуванні (не менше 48 тижнів). Відсоток пацієнтів, у яких відзначалися побічні реакції у вигляді клінічно суттєвого підвищення маси тіла, зміни рівня глюкози, загального холестерину/ЛПНЩ/ЛПВЩ або тригліцеридів, постійно збільшувався. У дорослих пацієнтів, які закінчили 9-12-місячний курс терапії, темп підвищення рівня глюкози в крові натще уповільнився приблизно після 6 місяців лікування.

Побічні дії для окремих груп пацієнтів. У процесі клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку з деменцією терапія оланзапіном була пов'язана з підвищеним рівнем летальних випадків та цереброваскулярними побічними реакціями порівняно з такими у групі плацебо (див. розділ «Особливості застосування»). Дуже поширеними небажаними ефектами, пов'язаним із застосуванням оланзапіну, у даної групи пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалася пневмонія, підвищення температури тіла, летаргія, еритема, зорові галюцинації та нетримання сечі.

У процесі клінічних досліджень серед пацієнтів з медикаментозно індукованим (агоніст допаміну) психозом, пов'язаним із хворобою Паркінсона, погіршення паркінсонівської симптоматики та галюцинації відзначалося дуже часто, частіше, ніж у групі плацебо.

У процесі одного клінічного дослідження у пацієнтів із біполярною манією в результаті застосування оланзапіну у комбінації з вальпроатом спостерігалася нейтропенія 4,1 %; можливою причиною може бути підвищення рівня вальпроату у плазмі крові.

У результаті застосування оланзапіну з літієм або вальпроатом спостерігалися (≥ 10 %) тремор, сухість у роті, збільшення маси тіла, підвищення апетиту. Також повідомлялося про порушення мовлення. Під час терапії оланзапіном у комбінації з літієм або дивалпроексом спостерігалось збільшення маси тіла ≥ 7 % від ІМТ у 17,4 % пацієнтів під час інтенсивної терапії (до 6 тижнів). Довготривале лікування оланзапіном (до 12 тижнів) для попередження рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами було пов'язано з підвищенням маси тіла ≥ 7 % від ІМТ у 39,9 % пацієнтів.

Діти

Оланзапін не показаний для лікування дітей та підлітків віком до 18 років. Клінічних досліджень, які порівнювали б застосування оланзапіну у підлітків та дорослих, не проводили. Однак дані з досліджень за участі підлітків порівнювалися з результатами досліджень за участі дорослих.

Нижче подано побічні реакції, що виникали частіше у підлітків (віком від 13–17 років), ніж у дорослих, або побічні реакції, що були виявлені тільки під час короткотривалих клінічних досліджень у підлітків. Клінічно значуще збільшення маси тіла (≥ 7 %) частіше спостерігалось у підлітків порівняно з дорослими. Під час довготривалого лікування (не менше 24 тижнів) клінічно значуще збільшення маси тіла було вищим, ніж під час короткотривалого лікування.

У межах кожної групи частот побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Частоту побічних реакцій, зазначених нижче, визначають таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$).

З боку обміну речовин та розлади травлення

Дуже часто: збільшення маси тіла¹³, підвищення рівня тригліцеридів¹⁴, підвищення апетиту.

Часто: підвищення рівня холестерину¹⁵.

З боку нервової системи

Дуже часто: седація (у тому числі гіперсомнія, млявість, сонливість).

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже часто: підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ; див. розділ «Особливості застосування»).

Дослідження

Дуже часто: зниження рівня загального білірубіну, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня пролактину у плазмі крові¹⁶.

¹³ Після короткочасного лікування (середня тривалість становила 22 дні) збільшення маси тіла на $\geq 7\%$ спостерігалось дуже часто (40,6 % випадків), на $\geq 15\%$ спостерігалось часто (7,1 % випадків) та на $\geq 25\%$ спостерігалось у 2,5 % випадків. Під час довготривалого лікування (не менше 24 тижнів) у 89,4 % пацієнтів спостерігалось збільшення маси тіла на $\geq 7\%$, у 55,3 % – на $\geq 15\%$ та у 29,1 % – на $\geq 25\%$.

¹⁴ Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ($< 1,016$ ммоль/л), який підвищувався до високого ($\geq 1,467$ ммоль/л), та різке підвищення рівня тригліцеридів натще з початкового рівня ($\geq 1,016 - < 1,467$ ммоль/л) до високого рівня ($\geq 1,467$ ммоль/л).

¹⁵ Часто спостерігалися зміни загального рівня холестерину натще від початкового нормального рівня ($< 4,39$ ммоль/л) до високого ($\geq 5,17$ ммоль/л). Дуже часто повідомляли про різке підвищення рівня загального холестерину натще з початкового рівня ($\geq 4,39 - < 5,17$ ммоль/л) до високого рівня ($\geq 5,17$ ммоль/л).

¹⁶ у 47,4 % підлітків спостерігалось підвищення рівня пролактину у плазмі крові.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

5 років.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 4 або 8 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1165, м. Будапешт, вул. Бекенфелді, 118-120, Угорщина.