

Состав

действующее вещество: оланзапин;

1 таблетка содержит 10 мг или 20 мг оланзапина;

другие составляющие: маннит (Е 421), кросповидон, аспартам (Е 951), ароматизатор апельсиновый, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарилфумарат.

Лекарственная форма

Таблетки, диспергируемые в ротовой полости.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 10 мг: желтые, плоские, круглые таблетки, с одной стороны - гравировка "10", диаметром 8 мм, без видимых вкраплений или включений;

таблетки по 20 мг: желтые, плоские, круглые таблетки, с одной стороны - гравировка "20", диаметром 10 мм, без видимых вкраплений или включений.

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A H03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным лекарственным средством, также он стабилизирует настроение, имеет спектр фармакологического действия, обусловленного влиянием на различные рецепторы.

В доклинических исследованиях выявлено связывание оланзапина с серотониновыми рецепторами 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, допаминовыми рецепторами D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, мускариновыми рецепторами M₁-M₅, адренергическим рецептором α₁ и гистаминовым H₁-рецептором. В процессе исследований поведения животных, которым вводили оланзапин, выявлен антагонизм оланзапина как к серотониновым рецепторам 5HT, так и к допаминовым и холинергическим рецепторам. Оланзапин имеет более высокий уровень связывания с рецепторами серотонина 5HT₂, чем с рецепторами

допамина D2, в моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. Электрофизиологические исследования показали, что оланзапин селективно уменьшает возбудимость мезолимбических (A10) допаминергических нейронов, проявляя при этом незначительное влияние на стриарные (A9) пути, связанные с моторной функцией. Оланзапин тормозит условный рефлекс избегания, что свидетельствует о его антипсихотической активности при приеме в дозах, меньших, чем дозы, вызывающие каталепсию, которая является признаком побочных моторных эффектов. В отличие от других антипсихотических лекарственных средств, оланзапин усиливает реакции на раздражители при проведении анксиолитического теста.

При однократном пероральном приеме 10 мг оланзапина в процессе позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с участием здоровых добровольцев выяснено, что оланзапин имел больший уровень связывания с рецепторами 5HT_{2A}, чем с допаминовыми рецепторами D2. Кроме того, в результате анализа изображений, полученных во время исследований пациентов, больных шизофренией методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), выяснилось, что оланзапинчувствительные пациенты проявляли меньший уровень связывания со стриарными D2-рецепторами, чем другие антипсихотик- и респиридончувствительные пациенты, по сравнению с клозапинчувствительными пациентами.

Клиническая эффективность

Во время двух из двух плацебо-контролируемых и двух из трех сравнительно-контролируемых исследований с участием более 2900 больных шизофренией с положительными и отрицательными симптомами оланзапин показал статистически достоверные данные улучшения как негативных, так и положительных симптомов.

В процессе международных двойных слепых сравнительных исследований с участием 1484 больных шизофренией, шизоаффективностью и с ассоциированными с этими болезнями расстройствами с различной степенью нарушений, связанных с депрессивными симптомами (16, 6 пункта по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии), проспективное вторичное исследование от начала до конца оценки изменений настроения позволило установить статистически значимое улучшение ($p = 0,001$) после лечения оланзапином (-6,0) по сравнению с таковым при лечении галоперидолом (-3,1).

У пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами при биполярном расстройстве оланзапин продемонстрировал высокую эффективность в снижении маниакальных симптомов в течение 3 недель по сравнению с плацебо и вальпроатом натрия. Оланзапин также показал сопоставимую эффективность результатов с галоперидолом в пересчете на долю пациентов с

симптоматической стадией ремиссии, начиная с мании и депрессии на 6 и 12 неделях лечения. В процессе исследования во время сопутствующего лечения литием или вальпроатом в течение 2 недель с добавлением оланзапина в дозе 10 мг установлено значительное снижение симптомов мании по сравнению с таковым при монотерапии литием или вальпроатом после 6 недель лечения.

В процессе 12-месячного исследования профилактики рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, которые достигли ремиссии с помощью оланзапина и в дальнейшем были рандомизированы в группы приема оланзапина или плацебо, оланзапин продемонстрировал статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо в конечной точке критерия оценки рецидива биполярного расстройства. Оланзапин также показал статистически значимые преимущества над плацебо в рамках предотвращения рецидива мании или рецидива депрессии.

В процессе следующего 12-месячного исследования профилактики рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, достигших ремиссии в результате сопутствующего лечения оланзапином и литием и впоследствии были рандомизированы в группы приема оланзапина или лития отдельно, оланзапин не имел статистически значимого преимущества над литием в конечной точке критерия оценки рецидива биполярного расстройства (оланзапин 30%, литий 38,3%, $p = 0,055$).

В процессе 18-месячного исследования во время сопутствующего лечения маниакальных или смешанных эпизодов состояние пациентов стабилизировали с помощью оланзапина, в качестве стабилизатора настроения применяли литий или вальпроат; длительное сопутствующее лечение оланзапином с литием или вальпроатом не установило статистически значимого преимущества над монотерапией литием или вальпроатом и отсрочки рецидивов биполярных расстройств, определенных в соответствии с синдромного (диагностического) критерия.

Дети

Опыт применения лекарственного средства подросткам (в возрасте от 13 до 17 лет) ограничен в соответствии с полученными данными об эффективности кратковременного лечения шизофрении (6 недель) и мании, связанной с биполярными расстройствами (3 недели), с участием менее чем 200 подростков. Начальная доза оланзапина составляла 2,5 мг и достигала 20 мг в сутки. Во время лечения оланзапином масса тела у подростков значительно увеличилась по сравнению со взрослыми. У подростков наблюдалось повышение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и пролактина по сравнению со взрослыми (см. разделы 4.4 и 4.8). Данные по поддержанию эффекта лечения и долгосрочных исследований,

полученные из открытых неконтролируемых клинических исследований, ограничены (см. разделы 4.4 и 4.8).

Фармакокинетика.

Оланзапин в форме таблеток, диспергируемых в ротовой полости, биоэквивалентный по оланзапина в форме таблеток, покрытых оболочкой, которые демонстрируют схожую скорость и степень абсорбции. Оланзапин в форме таблеток, диспергируемых в ротовой полости, может применяться как альтернатива оланзапина в форме таблеток, покрытых оболочкой.

Абсорбция

Препарат хорошо всасывается после перорального приема, его максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 5-8 часов. Употребление пищи не влияет на всасывание оланзапина. Абсолютная биодоступность пероральной формы приема оланзапина по сравнению с внутривенной не установлена.

Распределение

Уровень связывания оланзапина с протеинами плазмы крови составлял примерно 93% для концентрации в пределах от 7 до 1000 нг/мл. Оланзапин связывается преимущественно с альбумином и α_1 -кислым гликопротеином.

Биотрансформация

Оланзапин метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления. Основным метаболитом, который циркулирует, является 10-N-глюкуронид, который не проходит через гематоэнцефалический барьер. Цитохромы P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 способствуют формированию метаболитов N-дезметила и 2-гидроксиметила, которые проявляют значительно меньшую фармакологическую активность *in vivo*, чем оланзапин, в процессе исследований на животных. Преобладающая фармакологическая активность обусловлена первичным оланзапином.

Выведение

После перорального применения средний период полувыведения оланзапина у добровольцев колебался в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (старше 65 лет) по сравнению с младшими по возрасту добровольцами средний период полувыведения был более длительным (51,8 против 33,8 часа), клиренс в плазме крови был снижен (17,5 против 18,2 л/ч соответственно). Фармакокинетические колебания,

наблюдавшиеся у добровольцев пожилого возраста, находятся в пределах диапазона для младших добровольцев. У 44 больных шизофренией в возрасте от 65 лет дозировка от 5 до 20 мг в сутки не было связано ни с одним характерным профилем побочных реакций.

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения был более длительный (36,7 против 32,3 часа) и клиренс в плазме крови был снижен (18,9 против 27,3 л/ч). Однако оланзапин (5-20 мг) показал сопоставимый профиль безопасности как у женщин (n = 467), так и у мужчин (n = 869).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами не было существенной разницы в показателях среднего периода полувыведения (37,7 против 32,4 часа) или клиренса в плазме крови (21,2 против 25,0 л/ч). Исследования показали, что примерно 57% оланзапина с радиоактивной меткой имеются в моче, главным образом в виде метаболитов.

Пациенты, которые курят

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени, которые курят, средний период полувыведения был более длительный (39,3 часа), а клиренс в плазме крови был снижен (18,0 л/ч), по сравнению с таковым у пациентов без нарушений функции печени, которые не курят (48,8 часа и 14,1 л/ч соответственно).

У некурящих по сравнению с курильщиками (мужчины и женщины) средний период полувыведения был более длительный (38,6 против 30,4 часа), а клиренс в плазме крови был снижен (18,6 против 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме крови ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с младшими пациентами, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих по сравнению с курильщиками. И все же значение влияния таких факторов как возраст, пол и курение мало могут влиять на клиренс оланзапина в плазме крови и период полувыведения по сравнению с общей изменчивостью между индивидуумами.

В процессе исследований с участием пациентов-европейцев, пациентов японской и китайской национальностей различий в фармакокинетике оланзапина не выявлено.

Подростки и взрослые

Фармакокинетика оланзапина у подростков и взрослых подобна. В процессе клинических исследований среднее влияние оланзапина было примерно на 27% выше у подростков, чем у взрослых пациентов. Демографические различия между подростками и взрослыми включают более низкую среднюю массу тела и меньшее количество курильщиков среди пациентов подросткового возраста. Такие факторы, вероятно, влияют на более высокий средний эффект оланзапина, наблюдавшийся у подростков.

Показания

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

Оланзапин эффективен для поддержания достигнутого клинического эффекта во время длительной терапии у пациентов, у которых наблюдался ответ на начальную терапию.

Оланзапин показан для лечения маниакальных эпизодов умеренной и тяжелой степени.

Оланзапин показан для профилактики повторных приступов у пациентов с биполярными расстройствами, у которых был получен положительный ответ при лечении оланзапином мании.

Противопоказание

Повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата; известен риск закрытоугольной глаукомы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Дети

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводили только с участием взрослых.

Взаимодействия, имеющие потенциальное влияние на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, вещества, которые специфически индуцируются или ингибируются этим изоферментом, могут влиять на фармакокинетику оланзапина.

Индукторы CYP1A2

Метаболизм оланзапина может быть индуцирован курением и применением карбамазепина, который приводит к снижению концентрации оланзапина. Наблюдалось слабое или умеренное повышение клиренса оланзапина. Клинические выводы ограничены, но рекомендуется клинический мониторинг и, если необходимо, увеличение дозы оланзапина.

Ингибиторы CYP1A2

Флуоксамин, специфический ингибитор CYP1A2, существенно снижает метаболизм оланзапина. Это приводит к среднему росту C_{max} после приема флуоксамина на 54% у женщин, которые не курят, и на 77% у мужчин, которые курят. Средний рост площади под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) оланзапина составляет 52% и 108% соответственно. Для пациентов, которые применяют флуоксамин или любые другие ингибиторы CYP1A2, например ципрофлоксацин, нужно назначать сниженные дозы оланзапина. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина, если инициировано лечение ингибитором CYP1A2.

Уменьшение биодоступности

Применение активированного угля снижало пероральную биодоступность принятого оланзапина на 50-60 %, поэтому его следует применять в течение 2 часов до приема или через 2 часа после приема оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP2D6), однократная доза антацидов, содержащих алюминий и магний или циметидин, существенно не влияли на фармакокинетику оланзапина.

Возможное влияние оланзапина на другие лекарственные средства

Оланзапин может проявлять антагонизм к эффектам прямых и непрямых агонистов допамина.

Оланзапин не подавлял основные изоферменты CYP 450 (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro*. Таким образом, не ожидается никаких особых взаимодействий, что подтверждено в исследованиях *in vivo*, где не отмечалось ингибирования метаболизма оланзапина при применении таких активных веществ: трициклические антидепрессанты (главным образом представлены изоферментом CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофиллин (CYP 1A2) или диазепам (CYP 3A4 и 2C19).

Не было зафиксировано взаимодействия оланзапина с литием или бипериденом.

Терапевтический мониторинг уровня вальпроата в плазме крови не выявил необходимости коррекции дозы вальпроата при сопутствующем назначении с оланзапином.

Общая активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС)

С осторожностью следует применять оланзапин пациентам, принимающим этанол или лекарственные средства, которые могут вызвать угнетение ЦНС.

Сопутствующее применение оланзапина с антипаркинсоническими препаратами пациентам с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

Интервал QTc

Следует с осторожностью назначать оланзапин с другими препаратами с известным риском повышения интервала QTc.

Ингибиторы CYP 2D6. Флуоксетин (60 мг на один прием или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) вызывает средний рост C_{max} оланзапина на 16 % и среднее снижение клиренса оланзапина на 16 %. Значение влияния этих факторов мало по сравнению с общей изменчивостью между индивидуумами, поэтому изменения дозировки обычно не рекомендованы.

Потенциальная способность оланзапина взаимодействовать с другими лекарственными средствами

Антигипертензивные средства. Оланзапин из-за потенциальной способности снижать артериальное давление может усиливать эффекты определенных антигипертензивных лекарственных средств.

Леводопа и агонисты допамина. Оланзапин может проявлять антагонизм к эффектам леводопы и агонистов допамина.

Имипрамин. Однократные дозы оланзапина не влияют на фармакокинетику имипрамина или на его активный метаболит дезипрамин.

Особенности по применению

Психоз и (или) расстройства поведения, связанные с деменцией

Оланзапин не рекомендуется применять пациентам с симптомами психоза и/или нарушениями поведения, связанными с деменцией, в связи с повышением летальности и риска цереброваскулярных случаев. В процессе плацебо-контролируемых клинических исследований (продолжительностью 6-12 недель) с участием пациентов пожилого возраста (средний возраст 78 лет), страдающих

психозом и / или нарушения поведения, связанные с деменцией, количество летальных случаев было в 2 раза выше у пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с плацебо (3,5% против 1,5% соответственно). Высокая летальность не была связана с величиной применяемых доз оланзапина (средняя суточная доза составляла 4,4 мг) или с продолжительностью лечения. Факторы риска, которые могут вызвать повышение летальности, включают возраст от 65 лет, дисфагию, седацию, недоедание и обезвоживание, легочные болезни (пневмония с или без аспирации), сопутствующее применение бензодиазепинов. Однако случаи летальности были выше при терапии оланзапином, чем при приеме плацебо, независимо от факторов риска.

В процессе этих клинических исследований наблюдались случаи цереброваскулярных побочных реакций (например, инсульт, транзиторный ишемический инсульт), в том числе с летальным исходом. Количество цереброваскулярных побочных реакций было в 3 раза выше у пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (1,3% против 0,4% соответственно). Все пациенты, принимавшие оланзапин или плацебо и у которых наблюдались цереброваскулярные побочные реакции, имели факторы риска. Возраст от 75 лет и сосудистый/смешанный тип деменции были идентифицированы как факторы риска цереброваскулярных побочных реакций при терапии оланзапином. Эффективность оланзапина не была установлена в процессе данных исследований.

Болезнь Паркинсона

Не рекомендовано применение оланзапина в терапии психозов, ассоциированных с агонистами допамина у пациентов с болезнью Паркинсона. В процессе клинических исследований очень часто наблюдалось ухудшение симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинаций, чаще, чем при приеме плацебо (см. также раздел "Побочные реакции"); при лечении психотических симптомов терапия оланзапином не была более эффективной по сравнению с применением плацебо. В этих исследованиях требовалось, чтобы состояние пациентов было стабильным, когда они принимали наименьшую эффективную дозу антипаркинсонических лекарственных средств (агонистов допамина), а также принимали те же антипаркинсонические лекарственные средства в течение всего исследования. Терапия оланзапином была начата с дозы 2,5 мг в сутки, которую увеличивали путем титрования до максимального показателя 15 мг в сутки.

Нейролептический злокачественный синдром (НЗС)

НЗС - это потенциально летальный симптомокомплекс, связанный с приемом антипсихотических препаратов. Редко сообщалось о случаях НЗС во время

применения оланзапина. Клиническими проявлениями НЗС являются гиперпирексия, мышечная ригидность, потеря сознания и симптомы сердечной нестабильности (нерегулярные пульс или изменение артериального давления, тахикардия, повышенное потоотделение и сердечная аритмия). Дополнительные признаки могут включать повышенный уровень креатининфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клиническое проявление НЗС или наличие гипертермии без клинического проявления НЗС требует немедленной отмены всех антипсихотических лекарственных средств, включая оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто сообщалось о гипергликемию и/или развитие сахарного диабета или ухудшение течения уже существующего, ассоциированного с кетоацидозом или диабетической комой, а также о летальных случаях (см. раздел "Побочные реакции"). Иногда сообщалось о предыдущем повышении массы тела, что могло быть фактором риска. Рекомендуется проводить клинический мониторинг в соответствии с утвержденными рекомендациями, в частности измерять уровень глюкозы в крови в начале лечения, через 12 недель, а также ежегодно в дальнейшем. Пациенты, которые применяют антипсихотические лекарственные средства, включая лекарственное средство Золафрен Фаст, должны быть под наблюдением относительно проявлений признаков и симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета необходимо регулярно контролировать относительно ухудшения уровня контроля глюкозы. Также следует регулярно контролировать массу тела, например в начале лечения, через 4 недели, через 8 недель и через 12 недель, а также один раз в квартал в дальнейшем.

Изменения концентрации липидов

В плацебоконтролируемом клиническом исследовании у пациентов, которые лечились оланзапином, наблюдались нежелательные изменения в концентрации липидов (см. раздел "Побочные реакции"). В случае выявления изменений в концентрации липидов необходимо проводить соответствующее лечение, в частности у пациентов с нарушениями обмена липидов и у пациентов с факторами риска развития таких нарушений.

Пациентам, которые применяют антипсихотические лекарственные средства, в том числе лекарственное средство Золафрен Фаст, необходимо регулярно контролировать уровень липидов в соответствии с утвержденными рекомендациями, касающимися антипсихотической терапии, например в начале лечения, через 12 недель, а также в дальнейшем каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность

Несмотря на выявление антихолинергической активности оланзапина *in vitro*, в процессе клинических исследований доказана низкая частота развития связанных с ней антихолинергических явлений. Однако из-за ограничения клинического опыта по применению оланзапина пациентам с сопутствующими заболеваниями следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с клинически значимой гипертрофией простаты, паралитической кишечной непроходимостью или подобными заболеваниями.

Показатели функции печени

При применении оланзапина часто наблюдался транзисторный асимптоматический подъем уровня печеночных трансаминаз аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), особенно в начале лечения. Пациентам с повышенным уровнем АлАТ и/или АсАТ, признаками и симптомами нарушения деятельности печени, состоянием, связанным с печеночной недостаточностью, а также пациентам, которые принимают потенциально гепатотоксические препараты, оланзапин следует назначать с осторожностью. При выявлении гепатита (включая гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное поражение печени) оланзапин необходимо отменить.

Нейтропения

Оланзапин необходимо с осторожностью назначать при низком уровне лейкоцитов и/или нейтрофилов по любой причине пациентам, которые применяют лекарственные средства, которые могут вызвать нейтропению, пациентам, которые имеют в анамнезе медикаментозное угнетение/токсическое поражение костного мозга, пациентам с угнетением костного мозга, вызванным сопутствующими заболеваниями, облучением или химиотерапией, и пациентам с гиперэозинофилией и миелопролиферативным заболеванием. Нейтропения является частой побочной реакцией при совместном применении вальпроата и оланзапина (см. раздел "Побочные реакции").

Отмена лечения

При резком прекращении терапии редко ($\geq 0,01\%$ до $0,1\%$) сообщалось об острых симптомах, в частности о чрезмерном потоотделении, бессонница, тремор, чувство страха, тошнота или рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях значительное клиническое значение пролонгации интервала QT у пациентов, которые лечились оланзапином (Фредерика QT коррекция ≥ 500 миллисекунд (мсек) в любое время после начала терапии, у пациентов с базовой линией QTcF < 500 мсек до начала терапии), оказывалось нечасто ($\geq 0,1\%$ до 1%). По сравнению с плацебо не выявлено значительной разницы в частоте ассоциированных кардиальных побочных реакций. Однако, как и с другими антипсихотиками, следует быть осторожными в случае назначения оланзапина одновременно с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QTc, особенно у пациентов пожилого возраста, пациентов с врожденным синдромом QT, застойной сердечной недостаточностью, сердечной гипертрофией, гипокалиемией или гипомагниемией.

Тромбоэмболия

Нечасто сообщалось о временной связи между лечением оланзапином и случаями развития венозной тромбоэмболии ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$). Причинно-следственной связи между лечением оланзапином и развитием венозной тромбоэмболии не установлено. Однако, принимая во внимание то, что у пациентов с шизофренией часто развивается склонность к тромбоэмболии, необходимо учитывать все возможные факторы риска, например иммобилизацию пациента, и принимать все необходимые предупредительные меры.

Общая активность ЦНС

Учитывая преимущественное влияние оланзапина на ЦНС, необходимо проводить дополнительные меры предосторожности при приеме оланзапина вместе с другими препаратами центрального действия, включая употребление алкоголя. При исследованиях *in vitro* с антагонистами допамина выявлено, что оланзапин может антагонистически влиять на эффекты прямых и непрямых агонистов допамина.

Приступы судорог

Оланзапин необходимо осторожно применять пациентам с эпилептическими приступами в анамнезе или с факторами, снижающими судорожный порог. Нечасто сообщалось о случаях эпилептических приступов при лечении оланзапином. В большинстве этих случаев пациенты имели в анамнезе эпилептические припадки или риск их возникновения был повышен.

Поздняя дискинезия

В процессе сравнительных клинических исследований продолжительностью 1 год или менее при приеме оланзапина наблюдалась статистически значимо более низкая частота возникновения дискинезии, вызванной лечением. Из-за

возрастающего риска развития поздней дискинезии при длительном приеме антипсихотических препаратов необходимо согласованное снижение дозы или полная отмена препарата при появлении у пациента признаков или симптомов поздней дискинезии. Со временем эти симптомы могут ухудшаться или даже появляться после прекращения лечения.

Ортостатическая гипотензия

Нечасто сообщалось о случаях ортостатической гипотензии у пациентов пожилого возраста в процессе клинических исследований. Как и при лечении другими антипсихотиками, во время применения оланзапина рекомендуется периодическое измерение артериального давления пациентам в возрасте от 65 лет.

Внезапная сердечная смерть

В постмаркетинговых отчетах сообщалось о случаях внезапной сердечной смерти пациентов, принимавших оланзапин. Согласно ретроспективного обсервационного когортного исследования риск внезапной сердечной смерти у пациентов, которые применяли оланзапин, повышался почти вдвое по сравнению с пациентами, которые не применяли антипсихотики. Риск при применении оланзапина соответствует таковому при применении атипичных антипсихотических лекарственных средств, которые были включены в объединенный анализ.

Дети и подростки

Оланзапин не рекомендован для лечения детей и подростков. В процессе исследования пациентов в возрасте 13-17 лет зафиксированы различные побочные реакции: увеличение массы тела, изменение метаболических параметров и увеличение уровня пролактина. Результаты, которые были связаны с этими побочными действиями, не исследовались и остаются неизвестными (см. разделы "Фармакологические свойства" и "Побочные реакции").

Фенилаланин

Лекарственное средство Золафрен Фаст, таблетки, диспергируемые в ротовой полости, содержат аспартам, который является источником фенилаланина. Он может быть вредным для пациентов с фенилкетонурией.

Постмаркетинговые отчеты

Отчеты о побочных реакциях с момента выхода оланзапина на рынок, которые были по времени связаны (но не обязательно вызваны) с терапией оланзапином,

включали нейтропению.

Токсикологические исследования на животных.

Во время исследований оланзапина на животных основными гематологическими результатами были обратимая периферическая цитопения у отдельных особей собак при дозировке 10 мг/кг (в 17 раз больше доза за максимальную рекомендованную дневную пероральную дозу для человека при расчете дозы в мг/м² поверхности тела), дозозависимое снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов у мышей и лимфопения у крыс. У нескольких собак, получавших дозы 10 мг/кг, развилась обратимая нейтропения и/или обратимая гемолитическая анемия в период между 1 и 10 месяцами лечения. Дозозависимое снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов отмечалось у мышей, получавших дозу 10 мг/кг (равна двукратной максимальной рекомендованной ежедневной пероральной дозе для человека при расчете дозы в мг/м² поверхности тела) в процессе исследований продолжительностью 3 месяца. Неспецифическая лимфопения, в соответствии со снижением прироста массы тела, наблюдалась у крыс, получавших дозу 22,5 мг/кг (в 11 раз больше максимальной рекомендованной ежедневной пероральной дозы для человека при расчете дозы в мг/м² поверхности тела) в течение 3 месяцев или 16 мг/кг (в 8 раз больше максимальной рекомендованной ежедневной пероральной дозы для человека при расчете дозы в мг/м² поверхности тела) в течение 6 или 12 месяцев. Никаких доказательств цитотоксичности для костного мозга не было ни для одного из изученных видов. Клетки костного мозга были нормоцеллюлярные или гиперцеллюлярные, это свидетельствует о том, что снижение циркулирующих клеток крови было, вероятно, связано с периферическими (не связанными с костным мозгом) факторами.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования действия оланзапина на беременных. Пациентки во время лечения оланзапином должны сообщить своему врачу о беременности или намерении забеременеть. Поскольку существующий опыт лечения беременных оланзапином ограничен, лекарственное средство в период беременности необходимо применять только тогда, когда ожидаемые результаты оправдывают возможный риск для плода.

У новорожденных, матери которых принимали антипсихотики (включая оланзапин) в течение III триместра беременности, существует риск возникновения побочных реакций, включая экстрапирамидные нарушения и/или синдром отмены, симптомы которых могут после рождения меняться по силе и продолжительности. Сообщали об ажитации, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-

синдроме или расстройстве питания. Поэтому необходимо тщательно контролировать состояние новорожденных.

При исследовании здоровых женщин, которые кормили грудью, оланзапин был обнаружен в грудном молоке. Средняя доза для младенца (мг/кг) без риска для него оценивалась как 1,8 % материнской дозы (мг/кг). Пациенткам не рекомендуется кормить младенцев грудью, если они принимают оланзапин.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований влияния оланзапина на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводили. Поскольку оланзапин может вызвать сонливость и головокружение, пациентов следует предупредить об опасности, связанной с эксплуатацией механизмов, в т.ч. автотранспортных средств.

Способ применения и дозирование

Взрослые

Шизофрения. Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Маниакальные эпизоды. Рекомендуемая начальная доза оланзапина в качестве монотерапии составляет 15 мг в сутки или 10 мг в сутки при комбинированном лечении.

Профилактика повторных приступов у пациентов с биполярными расстройствами. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки. Пациенты с биполярными расстройствами, которые получали оланзапин для лечения маниакальных эпизодов, продолжают получать оланзапин в той же дозировке и для профилактики повторных приступов. При условии развития нового маниакального, депрессивного или смешанного эпизода лечение необходимо продолжать (в случае необходимости оптимизировав дозу) вместе с поддерживающей терапией для лечения симптомов нарушения настроения, если есть клиническая необходимость.

Лечение шизофрении, маниакальных эпизодов и предупреждение рецидивов биполярного расстройства. Ежедневную дозу следует определять на основании клинического статуса в диапазоне от 5 до 20 мг в сутки. Увеличение рекомендуемой начальной дозы проводить с интервалами не менее 24 часов только после клинического обследования. Оланзапин нужно применять независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на абсорбцию препарата.

При отмене препарата завершение терапии нужно проводить постепенно.

Таблетку, которая диспергируется в ротовой полости, необходимо поместить в рот, где она быстро распадается. Поскольку таблетка, диспергируемая в ротовой полости, хрупкая, ее следует принимать сразу после открытия блистера. Альтернативно, непосредственно перед применением таблетка может быть растворена в полном стакане воды или другого напитка (апельсиновый сок, яблочный сок, молоко или кофе).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Назначение меньшей начальной дозы (5 мг в сутки) обычно не требуется. Необходимость назначения меньшей начальной дозы нужно рассматривать для пациентов в возрасте от 65 лет при наличии клинических показаний (см. раздел "Особенности применения").

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Меньшую начальную дозу (5 мг в сутки) можно назначать таким пациентам. При наличии умеренной печеночной недостаточности (цирроз, классы недостаточности А или В по шкале Чайлда Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, повышать дозу необходимо с осторожностью.

Пол

Коррекция дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

Пациенты, которые курят

Начальная доза и колебания дозы не должны изменяться рутинным образом в зависимости от наличия/отсутствия привычки к курению. Метаболизм оланзапина может быть индуцирован курением табака. Рекомендуется мониторинг клинического состояния, в случае необходимости - рассмотрение увеличения дозы оланзапина (см. раздел "взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

Если имеется более чем один фактор, который может повлиять на замедление метаболизма (женский пол, пожилой возраст, отсутствие привычки к курению), следует рассматривать возможное снижение начальной дозы. Повышение дозы при показаниях к этому следует проводить консервативно.

Дети.

Оланзапин не рекомендуется применять детям в возрасте до 18 лет, поскольку нет достаточных данных по безопасности и эффективности его применения. В кратковременных исследованиях с участием детей зафиксировано больше роста массы тела, повышение концентрации липидов и пролактина, чем в исследованиях с участием взрослых пациентов (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий", "Особенности применения" и "Побочные реакции").

Передозировка

Очень распространенными симптомами передозировки (>10%) являются тахикардия, ажитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и сниженный уровень сознания, варьирующийся от седации до комы.

Другими значительными осложнениями передозировки являются делирий, судороги, кома, возможность нейролептического злокачественного синдрома, угнетение дыхания, аспирация, гипертензия или гипотензия, сердечная аритмия (< 2% случаев передозировки) и кардиопульмональный шок. Летальные последствия отмечались при острой передозировке на уровне до 450 мг, но были и случаи выживания после острой передозировки после приема 2 г перорально оланзапина.

Лечение

Специфического антидота нет. Не рекомендуются препараты, вызывающие рвоту. Рекомендуются стандартные процедуры передозировки (например, промывание желудка, прием активированного угля). Доказано, что сопутствующий прием активированного угля уменьшает биодоступность оланзапина при пероральном приеме на 50-60%.

Согласно клиническим проявлениям следует наладить симптоматическое лечение и мониторинг жизненно важных функций, включая лечение артериальной гипотензии и циркуляторной недостаточности, а также поддержание дыхания. Не применять адреналин, допамин и другие симпатомиметики с действием, характерным для бета-агонистов, поскольку бета-стимуляция может усугубить проявления гипотонии. Для выявления возможной аритмии необходим мониторинг сердечно-сосудистой системы. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны продолжаться до полного выздоровления пациента.

Побочные эффекты

Частые побочные реакции (наблюдались у $\geq 1\%$ пациентов), связанные с применением оланзапина в процессе клинических исследований: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение уровня пролактина, холестерина (холестерина), глюкозы и триглицеридов в крови, глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзиторное асимптоматическое повышение печеночных трансаминаз, сыпь, астения, повышенная утомляемость, гипертермия, артралгия, креатинфосфокиназы и отеки.

1 Клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у всех категорий пациентов по ИМТ (индекс массы тела).

После кратковременного лечения (средняя продолжительность составляла 47 дней) увеличение массы тела на $\geq 7\%$ наблюдалось очень часто (22,2 % случаев), на $\geq 15\%$ наблюдалось часто (4,2 % случаев), на $\geq 25\%$ наблюдалось нечасто (0,8 % случаев). У пациентов, получавших длительную терапию (по крайней мере в течение 48 недель), увеличение массы тела на $\geq 7\%$, $\geq 15\%$, $\geq 25\%$ наблюдалось очень часто (в 64,4%, 31,7%, 12,3% случаев соответственно).

2 Средние повышения уровня липидов натощак (общий холестерол, ЛПНП и триглицериды) были более значительны у пациентов, у которых до начала лечения не наблюдалось липидной дисрегуляции.

3 Наблюдалось у пациентов с нормальным начальным уровнем натощак ($< 5,17$ ммоль/л), который повышался до высокого ($\geq 6,2$ ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня общего холестерина натощак с начального уровня ($\geq 5,17 - < 6,2$ ммоль/л) до высокого уровня ($\geq 6,2$ ммоль/л).

4 Наблюдалось у пациентов с нормальным начальным уровнем натощак ($< 5,56$ ммоль/л), который повышался до высокого (≥ 7 ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня глюкозы натощак с начального уровня ($\geq 5,56 - < 7$ ммоль/л) до высокого уровня (≥ 7 ммоль/л).

5 Наблюдалось у пациентов с нормальным начальным уровнем натощак ($< 1,69$ ммоль/л), который повышался до высокого ($\geq 2,26$ ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня триглицеридов натощак с начального уровня ($\geq 1,69 - < 2,26$ ммоль/л) до высокого уровня ($\geq 2,26$ ммоль/л).

6 Во время клинических исследований частота возникновения паркинсонизма и дистонии у пациентов, получавших лечение оланзапином, была выше, но клинически незначительно по сравнению с группой, получавшей плацебо. Частота возникновения паркинсонизма, акатизии и дистонии у пациентов,

получавших лечение оланзапином, была ниже, чем при применении титрованных доз галоперидола. Из-за отсутствия информации о наличии в анамнезе острых или поздних экстрапирамидальных двигательных нарушений нельзя установить, что оланзапин меньше приводит к поздней дискинезии и/или другим поздним экстрапирамидальным синдромам.

7 В случае резкого прекращения терапии оланзапином сообщалось об острых симптомах: повышенном потоотделении, бессоннице, треморе, ощущении страха, тошноте и рвоте.

8 В процессе клинических исследований (до 12 недель) определено, что концентрация пролактина в плазме крови превышала верхний лимит нормы у 30% пациентов, применявших оланзапин, и у которых концентрация пролактина в начале исследования соответствовала норме. У большинства пациентов такое повышение было умеренным и оставалось в пределах значений, в два раза ниже верхнего уровня нормы.

9 Побочные реакции определены в результате клинических исследований в интегрированной базе данных оланзапина.

10 Оценка измеренных значений определяется в результате клинических исследований в интегрированной базе данных оланзапина.

11 Побочные реакции определены из спонтанных постмаркетинговых отчетов с периодичностью, установленной на основе интегрированной базы данных оланзапина. 12 Побочные реакции определены из спонтанных постмаркетинговых отчетов с периодичностью, оцененной с использованием доверительного интервала в верхнем лимите нормы (95%) на основе интегрированной базы данных оланзапина.

Воздействие при длительном применении (не менее 48 недель)

Процент пациентов, у которых отмечались побочные реакции в виде клинически существенного повышения массы тела, изменения уровня глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов постоянно увеличивался. У взрослых пациентов, окончивших 9-12-месячный курс терапии, темп повышения уровня глюкозы в крови натошак замедлился приблизительно после 6 месяцев лечения.

Побочные реакции в отдельных популяциях

В процессе клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией терапия оланзапином была связана с повышенным летальным исходом и цереброваскулярными побочными реакциями по сравнению с таковым

в группе плацебо (см. раздел 4.4). Очень распространенными побочными реакциями, связанными с применением оланзапина, у данной группы пациентов были нарушения походки и падения. Часто наблюдалась пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи. В процессе клинических исследований среди пациентов с медикаментозно индуцированным (агонистом допамина) психозом, связанным с болезнью Паркинсона, ухудшение паркинсоновской симптоматики и галлюцинации отмечалось очень часто, чаще, чем в группе плацебо.

В процессе одного клинического исследования у 4,1% пациентов с биполярной манией в результате применения оланзапина в комбинации с вальпроатом наблюдалась нейтропения; возможной причиной может быть повышение уровня вальпроата в плазме крови. В результате применения оланзапина с литием или вальпроатом в $\geq 10\%$ отмечали тремор, сухость во рту, повышение аппетита, увеличение массы тела. Также сообщалось о нарушении речи. Во время терапии оланзапином в сочетании с литием или вальпроатом наблюдалось увеличение массы тела $\geq 7\%$ ИМТ у 17,4% пациентов во время интенсивной терапии (до 6 недель). Длительное лечение оланзапином (до 12 недель) для предупреждения рецидивов у пациентов с биполярными расстройствами было связано с повышением массы тела $\geq 7\%$ ИМТ у 39,9% пациентов.

Дети

Оланзапин не показан для лечения детей и подростков младше 18 лет. Клинических исследований, сравнивающих применение оланзапина у подростков и взрослых, не проводили. Однако данные по исследованиям с участием детей сравнивались с результатами исследований с участием взрослых.

Ниже приведены побочные реакции, которые встречались чаще у подростков (возраст от 13-17 лет), чем у взрослых, или побочные реакции, которые были обнаружены только во время кратковременных клинических исследований у подростков. Клинически значимое увеличение массы тела ($\geq 7\%$) чаще наблюдалось у подростков по сравнению со взрослыми. Во время длительного лечения (не менее 24 недель) клинически значимое увеличение массы тела было выше, чем во время кратковременного лечения.

Частоту побочных реакций, указанных ниже уменьшения частоты проявлений, определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Со стороны обмена веществ и пищеварения

Очень часто увеличение массы тела¹³, повышение уровня триглицеридов¹⁴, повышение аппетита.

Часто: повышение уровня холестерина¹⁵.

Со стороны нервной системы

Очень часто: седация (в том числе гиперсомния, вялость, сонливость).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: сухость во рту.

Со стороны гепатобилиарной системы

Очень часто повышение уровня печеночных трансаминаз (АлАТ и АсАТ; см. раздел 4.4).

Диагностические исследования

Очень часто: снижение уровня общего билирубина, повышение уровня гаммаглутамил-трансферазы, повышение уровня пролактина в плазме крови¹⁶.

13 После кратковременного лечения (средняя продолжительность составляла 22 дня) увеличение массы тела на $\geq 7\%$ наблюдалось очень часто (40,6% случаев), на $\geq 15\%$ наблюдалось часто (7,1% случаев) и на $\geq 25\%$ в 2,5 % случаев. Во время длительного лечения (не менее 24 недель) у 89,4% пациентов наблюдалось увеличение массы тела на $\geq 7\%$, у 55,3% – на $\geq 15\%$ и у 29,1% – на $\geq 25\%$.

14 Наблюдалось у пациентов с нормальным начальным уровнем натошак ($< 1,016$ ммоль/л), который повышался до высокого ($\geq 1,467$ ммоль/л), и резкое повышение уровня триглицеридов натошак с начального уровня ($\geq 1,016$ до $< 1,467$ ммоль/л) уровня ($\geq 1,467$ ммоль/л).

15 Наблюдалось у пациентов с нормальным начальным уровнем холестерина натошак с начального уровня ($< 4,39$ ммоль/л) до высокого уровня ($\geq 5,17$ ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня общего холестерина натошак с начального уровня ($\geq 4,39$ до $< 5,17$ ммоль/л) до высокого уровня ($\geq 5,17$ ммоль/л).

16 У 47,4% подростков наблюдалось повышение уровня пролактина в плазме крови.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

АО «Адамед Фарма», Польша.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200, Пабьянице, Польша.