

Состав

действующее вещество: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг или 10 мг, или 15 мг, или 20 мг оланзапина (что эквивалентно 7,03 мг или 14,06 мг, или 21,09 мг, или 28,12 мг оланзапина дигидрохлорида тригидрата соответственно);

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), кросповидон, магния стеарат;

состав оболочки: opadry Y-1-7000 белый (гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 400), гипромеллоза, хинолиновый желтый (Е 104).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

5 мг: желтого цвета, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, без или почти без запаха, с риской с одной стороны, с гравировкой стилизованной буквы "Е" и цифрой "402" с другой стороны;

10 мг: желтого цвета, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, без или почти без запаха, с гравировкой стилизованной буквы "Е" и цифрой "404" с одной стороны;

15 мг: желтого цвета, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, без или почти без запаха, с гравировкой стилизованной буквы "Е" и цифрой "405" с одной стороны;

20 мг: желтого цвета, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой стилизованной буквы "Е" и цифрой "406" с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A H03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным лекарственным средством, стабилизирует настроение, с широким спектром фармакологического действия, обусловленным влиянием на различные рецепторы.

В доклинических исследованиях выявлено сродство оланзапина с некоторыми рецепторами (K_i ; <100 nM) - серотонина 5HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; допамина D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергическими мускариновыми рецепторами M₁-M₅; адренергическим рецептором α_1 и гистаминовым рецептором H₁.

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 антипсихотическую активность при приеме в дозах, меньших, чем дозы, вызывающие каталепсию, которая является признаком побочных моторных эффектов. В отличие от некоторых 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 чувствительные к оланзапину пациенты проявляли меньший уровень связывания со стриарными D₂-рецепторами, чем другие антипсихотические и рисперидончувствительные 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 1481 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 установило 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 (дивалпроекс). 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, которые достигли ремиссии в результате сопутствующего лечения оланзапином и литием и впоследствии были рандомизированные 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 синдромным (диагностическим) критерием.

Дети.

Опыт применения 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 200 подростков. Начальная доза оланзапина составляла 2,5 мг и достигала 20 мг/сут. Во время лечения оланзапином масса тела у подростков значительно увеличилась по сравнению со взрослыми. У подростков наблюдалось повышение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и пролактина по сравнению со взрослыми (см. разделы "Особенности применения" и "Побочные реакции"). Данные по поддержанию эффекта лечения и долгосрочных исследований, полученные из открытых неконтролируемых клинических исследований, ограничены (см. разделы "Особенности применения" и "Побочные реакции").

Фармакокинетика.

Абсорбция

Оланзапин хорошо всасывается после перорального приема, максимальная концентрация его 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 циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Цитохромы P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 способствуют образованию 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 у здоровых 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 длительный (51,8 против 33,8 часа), а клиренс препарата был снижен (17,5 против 18,2 л/час). Фармакокинетические колебания, которые наблюдались у пациентов пожилого возраста, находились в пределах диапазона, определенного для молодых людей. У 44 больных в возрасте от 65 лет, больных шизофренией, дозы от 5 до 20 мг в сутки не влияли на характер побочных реакций.

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

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин), по сравнению со здоровыми добровольцами, отсутствовала существенная разница в среднем периоде полувыведения (37,7 против 32,4 часа) и клиренсе препарата (21,2 против 25,0 л/час). Анализ массового баланса показал, что примерно 57% оланзапина с радиоактивной меткой имелись в моче, главным образом в виде метаболитов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В процессе исследования влияния печеночной недостаточности с участием 6 пациентов с клинически значимым циррозом (класс A ($n = 5$) и B ($n = 1$) по шкале Чайлда-Пью) было выявлено незначительное влияние на

фармакокинетику перорально введенного оланзапина (одноразовая доза составляет 2,5-7,5 мг). Пациенты с легкими и умеренными нарушениями функции печени имели несколько повышенный системный клиренс и более быстрый период выведения по сравнению с пациентами, у которых не было нарушения функции печени (n = 3). Среди пациентов с циррозом было больше курильщиков (4/6; 67 %), чем среди пациентов без нарушения функции печени (0/3; 0 %).

Пациенты, которые курят

У лиц, которые не курят, по сравнению с лицами, имеющими привычку курить (мужчины и женщины), средний период полувыведения удлинялся (38,6 против 30,4 часа), а клиренс в плазме крови был снижен (18,6 против 27,7 л/час).

Клиренс оланзапина в плазме крови ниже у лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми, у женщин по сравнению с мужчинами, и у лиц, которые не курят, по сравнению с теми, кто имеет привычку курить. Однако степень влияния возраста, пола или курения на клиренс оланзапина в плазме крови и период полувыведения оланзапина незначителен, 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.

Дети

Фармакокинетика оланзапина у подростков и взрослых подобна. В процессе клинических исследований среднее влияние оланзапина было примерно на 27% выше у подростков. 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 к любому из вспомогательных веществ препарата; известный риск закрытоугольной глаукомы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Известно, что исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводили только с участием взрослых.

Взаимодействия, имеющие потенциальное влияние на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, вещества, специфически ингибирующие или индуцирующие этот изофермент, 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 (см. раздел "способ применения и дозы").

Ингибиторы CYP1A2

Флуоксамин, специфический ингибитор CYP1A2, существенно снижает метаболизм оланзапина. Это приводит к среднему росту максимальной концентрации (C_{max}) после приема флуоксамина на 54 % среди женщин, которые не курят, и на 77 % среди 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, необходимо назначать сниженные дозы оланзапина.

Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина, если инициировано лечение ингибитором CYP1A2.

Снижение биодоступности

Применение активированного угля снижало пероральную биодоступность оланзапина на 50-60 % и должно применяться в течение 2 часов до приема или 2 часов после приема оланзапина.

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

Потенциальная способность оланзапина взаимодействовать с другими лекарственными средствами

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

Оланзапин не подавлял основные CYP450-изоферменты (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro*. Таким образом, не ожидается никаких особых взаимодействий, что подтверждено в исследованиях *in vivo*, где не отмечалось ингибирование метаболизма оланзапина при применении таких активных веществ: трициклических антидепрессантов (представляющих преимущественно путь CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) или диазепама (CYP3A4, 2C19).

Не было отмечено взаимодействия оланзапина при применении его с литием или бипериденом.

Терапевтический мониторинг уровня вальпроата в плазме крови не выявил необходимости коррекции дозы вальпроата при сопутствующем применении 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 (см. раздел "особенности применения").

Интервал QTc

Следует с осторожностью назначать оланзапин с другими препаратами с известным риском повышения интервала QTc (см. раздел "Особенности применения").

Особенности по применению

Во время лечения антипсихотическими средствами улучшение подавленного состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. В течение этого периода необходим тщательный мониторинг пациентов.

Психоз, связанный с деменцией и/или расстройствами поведения. Оланзапин не предназначен для лечения психозов, связанных с деменцией и/или нарушениями поведения, а также не рекомендуется для применения данным пациентам в связи с повышением летальности и риска цереброваскулярных случаев. В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований (продолжительностью 6-12 недель) с участием пациентов пожилого возраста (средний возраст 78 лет), страдающих психозами, связанные с деменцией и / или нарушением поведения, 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 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 ходе данных исследований.

Болезнь Паркинсона. Не рекомендовано применение оланзапина в терапии психозов, ассоциированных с агонистами дофамина у пациентов с болезнью Паркинсона. В процессе клинических исследований очень часто наблюдалось ухудшение симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинаций, чаще, чем при

приеме плацебо (см. раздел "Побочные реакции"); при лечении психотических симптомов терапия оланзапином не была более эффективной по сравнению с применением плацебо. В этих исследованиях от пациентов требовалось постоянное применение наименьшей эффективной дозы антипаркинсонических лекарственных средств (агонистов допамина), а также применение тех же антипаркинсонических лекарственных средств и доз в течение всего исследования. Терапия оланзапином была начата с дозы 2,5 мг в сутки, которую увеличивали путем

титрование до максимальной дозы 15 мг в сутки.

Нейролептический злокачественный синдром (НЗС). НЗС-это потенциально летальный симптомокомплекс, описанный в связи с антипсихотическими препаратами. Редко сообщалось о случаях НЗС, связанных с применением оланзапина. Клиническими проявлениями НЗС являются гиперпирексия, мышечная ригидность, потеря сознания и симптомы сердечной нестабильности (нерегулярный пульс или артериальное давление, 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 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"). В некоторых случаях сообщалось о предыдущем повышении массы тела, что могло быть фактором риска.

Рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета, в частности измерять уровень глюкозы в крови в начале лечения, через 12 недель, а также ежегодно в дальнейшем.

Пациенты, получающие лечение антипсихотическими средствами, включая оланзапин, должны быть под наблюдением для выявления симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития диабета необходимо регулярно контролировать относительно ухудшения уровня контроля глюкозы. Следует регулярно контролировать массу тела, например в начале лечения, через 4 недели, через 8 недель и через 12 недель, а также 1 раз в квартал в дальнейшем.

Изменения уровня липидов. Нежелательные изменения уровня липидов наблюдались у пациентов, получавших оланзапин в плацебо-контролируемых клинических испытаниях (см. раздел "Побочные реакции"). Изменения уровня липидов следует корректировать должным образом у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушений обмена липидов. Пациентам, получающим лечение антипсихотическими средствами, включая оланзапин, необходимо регулярно контролировать уровень липидов в крови, например в начале лечения, через 12 недель, а также каждые 5 лет в дальнейшем.

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 ограниченности клинического опыта применения оланзапина пациентам с сопутствующими заболеваниями следует быть осторожными при назначении препарата пациентам с гипертрофией простаты, паралитической кишечной непроходимостью

или подобными состояниями.

Показатели функции печени. При применении оланзапина часто наблюдались транзиторные асимптоматические подъемы уровня печеночных трансаминаз АлАТ и АсАТ, особенно в начале лечения. Пациентам с повышенным уровнем АлАТ и/или АсАТ, признаками и симптомами нарушения функции печени, пациентам с предварительно существующими состояниями, связанными с печеночной недостаточностью, а также пациентам, которые принимают потенциально гепатотоксические препараты, оланзапин назначают 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 получают лечение препаратами, 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 частым побочным эффектом при совместном применении вальпроата и оланзапина (см. раздел "Побочные реакции").

Прекращение терапии. При внезапном прекращении терапии очень редко ($\geq 0,01\%$ и $0,1\%$) сообщалось об острых симптомах, в частности о чрезмерном

потоотделении, бессоннице, треморе, раздражительности, тошноте или рвоте.

Интервал QT.

В клинических исследованиях клинически значимое удлинение интервала QTс (коррекция QT по Фридерiku (QTсF) ≥ 500 миллисекунд (мсек) в любое время после начала терапии у пациентов с исходным QTсF < 500 мсек до начала терапии) у пациентов, которые лечились оланзапином наблюдалось нечасто (от 0,1% до 1%). По сравнению с плацебо не выявлено значительной разницы в частоте ассоциированных кардиальных побочных реакций. Однако, назначать оланзапин в комбинации с препаратами, которые могут вызвать пролонгацию интервала QTс, следует с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста, пациентам с врожденным синдромом пролонгации интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомагниемией.

Тромбоэмболия. Нечасто сообщалось о временной связи между лечением оланзапином и случаями развития венозной тромбоэмболии ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$). Причинно-следственная связь между лечением оланзапином и развитием венозной тромбоэмболии не установлена. 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.

Общее действие на ЦНС. Учитывая преимущественное влияние оланзапина на ЦНС, необходимо проводить дополнительные меры предосторожности при приеме оланзапина в сочетании 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.

Эпилептические приступы. Оланзапин необходимо с осторожностью применять пациентам с эпилептическими приступами в анамнезе или пациентам, у которых имеются факторы, снижающие 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 усиливаться или даже появляться после прекращения лечения.

Ортостатическая гипотензия. Нечасто сообщалось о случаях ортостатической гипотензии у пациентов пожилого возраста в процессе клинических исследований. Во время применения оланзапина рекомендуется периодическое измерение артериального давления пациентам в возрасте от 65 лет.

Внезапная остановка сердца.

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 (см. разделы "Фармакологические свойства" и "Побочные реакции").

Лактоза. Препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его не следует применять больным, имеющим наследственную непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

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, оланзапин в период беременности необходимо применять только тогда, когда ожидаемые результаты оправдывают возможный риск для плода.

У новорожденных, матери которых принимали антипсихотические лекарственные средства (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. Сообщалось об ажитации, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или расстройствах питания. Поэтому необходимо контролировать состояние новорожденных.

Период кормления грудью

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 % от материнской дозы (мг/кг). Пациенткам не рекомендуется кормить младенцев грудью, если они принимают оланзапин.

Фертильность

Влияние на фертильность неизвестно.

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 проводилось. Поскольку оланзапин может вызвать сонливость и головокружение, пациентов следует предупредить об опасности, связанной с эксплуатацией машин, включая автотранспортные средства.

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 (см. раздел "Фармакодинамика").

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 определяют 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 применять независимо от приема пищи, поскольку прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. При отмене препарата завершение терапии следует проводить постепенно.

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.

Пациенты, которые курят. Коррекция дозы в зависимости от наличия/отсутствия привычки к курению не требуется.

Курение может стимулировать метаболизм оланзапина. Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг и в случае необходимости рассмотреть возможность увеличения дозы оланзапина (см. раздел "взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

Меньшую начальную дозу можно назначать пациентам с комбинацией факторов (женский пол, пожилой возраст, отсутствие привычки к курению), которые могут снижать метаболизм оланзапина. Повышение дозы таким пациентам, если это показано, нужно осуществлять консервативно (см. разделы "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий" и "Фармакокинетика").

Дети.

Оланзапин не рекомендуется применять детям в возрасте до 18 лет, поскольку нет достаточных данных по безопасности и эффективности его применения. В процессе краткосрочных исследований у пациентов подросткового возраста отмечалось увеличение массы тела, изменения уровня пролактина и липидов по сравнению со взрослыми (см. разделы "Особенности применения", "Побочные реакции" и "Фармакологические свойства").

Передозировка

Симптомы. Очень распространены (>10 % случаев) - тахикардия, ажитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и сниженный уровень сознания, что варьируется от седации до комы.

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

Лечение. Специфический антидот оланзапина отсутствует. Не рекомендуется вызывать рвоту. Рекомендованы стандартные процедуры при передозировке (например, промывание желудка, прием активированного угля). Было обнаружено, что сопутствующий прием активированного угля уменьшает биодоступность оланзапина при пероральном приеме на 50-60 %.

В соответствии с клиническими проявлениями следует наладить симптоматическое лечение и мониторинг жизненно важных функций, включая лечение артериальной гипотензии и циркуляторной недостаточности, а также поддержание дыхания. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики с действием, характерным для бета-агонистов, поскольку бета-стимуляция может усилить проявления артериальной гипотензии. Для выявления возможной аритмии необходим мониторинг сердечно-сосудистой системы. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должен продолжаться до полного выздоровления пациента.

Побочные эффекты

Краткое описание профиля безопасности

Взрослые

Наиболее частые побочные реакции (наблюдались у ≥ 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 (см. раздел "Особенности применения"), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения (см. раздел "Особенности применения"), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения (см. раздел "Особенности применения"), дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзиторное асимптоматическое повышение печеночных трансаминаз (см. раздел "Особенности применения"), сыпь, астения, утомляемость, гипертермия, артралгия, повышение уровня алкалинфосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы и отеки.

Табличный перечень побочных реакций

В таблице суммированы основные побочные реакции и лабораторные исследования, определенные в процессе клинических исследований и на основе постмаркетингового опыта.

В пределах каждой группы частот побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Частота возникновения побочных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частоту нельзя установить на основе имеющихся данных).

Влияние 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, которые закончили 9-12-месячный курс терапии, темп повышения уровня глюкозы в крови натошак замедлился примерно после 6 месяцев лечения.

Побочные действия для отдельных групп пациентов. В процессе клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией терапия оланзапином была связана с повышенным уровнем летальных случаев и цереброваскулярными побочными реакциями по сравнению с таковыми в группе плацебо (см. раздел "особенности применения"). Очень распространенными нежелательными эффектами, связанным 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 (агонист 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 пациентов с биполярной манией в результате применения оланзапина в комбинации с вальпроатом наблюдалась нейтропения 4,1%; возможной причиной может быть повышение уровня вальпроата в плазме крови.

В результате применения оланзапина с литием или вальпроатом наблюдались ($\geq 10\%$) тремор, сухость во рту, увеличение массы тела, повышение аппетита. Также сообщалось о нарушении речи. Во время терапии оланзапином в комбинации с литием или дивалпроексом наблюдалось увеличение массы тела $\geq 7\%$ от 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 $\geq 7\%$ от ИМТ у 39,9% пациентов.

Дети

Оланзапин не показан для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. Клинических исследований, которые сравнивали бы применение оланзапина у подростков и взрослых, не проводили. Однако данные из исследований с участием подростков сравнивались с результатами исследований с участием взрослых.

Ниже представлены побочные реакции, которые возникали чаще у подростков (в возрасте 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.

В пределах каждой группы частот побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Частоту побочных реакций, указанных ниже, определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$).

Со стороны обмена веществ и расстройства 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 "Особенности применения").

Исследование

Очень часто: снижение уровня общего билирубина, повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы, 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 $\geq 25\%$ наблюдалось 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 ($\geq 1,016$ - $<1,467$ ммоль/л) до высокого уровня ($\geq 1,467$ ммоль/л).

¹⁵ Часто наблюдались изменения общего уровня холестерина натошак от начального нормального уровня ($<4,39$ ммоль/л) до высокого ($\geq 5,17$ ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня общего холестерина натошак с начального уровня ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ ммоль/л) до высокого уровня ($\geq 5,17$ ммоль/л).

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

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения

польза/риск при применении этого лекарственного средства.

Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и отсутствия эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 С в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере; по 4 или 8 блистеров в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЗАО Фармацевтический завод ЭГИС.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

1165, г. Будапешт, ул. Бекеньфелди, 118-120, Венгрия.