ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕЕНОГО ПРЕПАРАТА

Оланзапин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Оланзапин

Международное непатентованное наименование: оланзапин

Лекарственная форма: таблетки



Состав

1 таблетка содержит:

Активное вещество:

Оланзапина бензоат 6,95 мг; 10,43 мг; 13,91 мг;

(что соответствует оланзапину 5,0 мг; 7,5 мг; 10,0 мг)

Вспомогательные вещества:

Кальция гидрофосфат 141,05 мг, 211,57 мг, 282,09 мг,

Целлюлоза микрокристаллическая 40,00 мг, 60,00 мг, 80,00 мг,

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А) 10,00 мг, 15,00 мг, 20,00 мг,

Магния стеарат 2,00 мг, 3,00 мг, 4,00 мг

Описание

Дозировка 5 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой «OPN» и «5» на одной стороне и «bza» на другой стороне

Дозировка 7,5 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой «OPN» и «7,5» на одной стороне и «bza» на другой стороне

Дозировка 10 мг

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой «OPN» и «10» на одной стороне и «bza» на другой стороне

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик)

Код АТХ: N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оланзапин–антипсихотическое средство (нейролептик) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. Установлено сродство оланзапина к серотониновым 5-$HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; дофаминовым D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; мускариновым M_{1-5}; адренергическим α_1 и гистаминовым H_1-рецепторам. Было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к серотониновым, дофаминовым и холинергическим рецепторам. При этом оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых $5HT_2$ рецепторов, по сравнению с дофаминовыми D_2-рецепторами. Оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (А10) дофаминергических нейронов, и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные (А9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). Оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «анксиолитического» теста.

Оланзапин обеспечивает статистически достоверную редукцию как продуктивной (бред, галлюцинации и др.), так и негативной симптоматики.

Фармакокинетика

Всасывание: Оланзапин обладает высокой абсорбцией, не зависящей от приема пищи. Диспергируемые таблетки оланзапина биоэквивалентны таблеткам оланзапина покрытым оболочкой, и имеют сходную скорость и степень всасывания. Могут применяться вместо таблеток, покрытых оболочкой, с одинаковым количеством и частотой. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови (TC_{max}) после перорального приема - 5-8 ч. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 мг до 20 мг показано, что концентрации оланзапина в плазме изменяются линейно и пропорционально дозе.

Распределение: Связь с белками сыворотки - 93% в диапазоне концентраций от 7 до 1000 нг/мл. Оланзапин связывается, в основном, с альбумином и α_1-кислым гликопротеином.

Метаболизм: Оланзапин метаболизируется в печени в результате процессов конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид,

который теоретически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил- и 2-гидроксиметил метаболитов оланзапина. Оба метаболита в исследованиях на животных обладали менее выраженной фармакологической активностью *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом – оланзапином.

Выведение: После приема внутрь средний период полувыведения ($T_{1/2}$) оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период полувыведения был замедленным (51,8 ч), а клиренс был снижен (17,5 л/ч) по сравнению с аналогичными показателями у лиц более молодого возраста (33,8 ч и 18,2 л/ч, соответственно). Фармакокинетическая вариабельность не менялась в зависимости от возраста. У пациентов, страдающих шизофренией в возрасте старше 65 лет терапия оланзапином в дозах от 5 мг до 20 мг в сутки не сопровождалась изменением профиля нежелательных реакций.

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения был замедленным (36,7 ч по сравнению с 32,3 ч), а клиренс оланзапина в плазме снижен (18,9 л/ч по сравнению с 27,3 л/ч). Однако профили безопасности у женщин и у мужчин при приеме оланзапина в дозах от 5 мг до 20 мг в сутки были сопоставимы.

Пациенты с нарушенной функцией почек. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) в сравнении с лицами с нормальной функцией почек не установлено достоверных различий между средними значениями $T_{1/2}$ (32,4 ч по сравнению с 37,7 ч) и клиренса оланзапина в плазме крови (25,0 л/ч по сравнению с 21,2 л/ч). Около 57 % меченого радиоизотопами оланзапина выводилось почками, в основном в виде метаболитов.

Пациенты с нарушением функции печени. Не обнаружено значимого влияния нарушения функции печени на фармакокинетику оланзапина при приеме внутрь в дозах от 2,5 до 7,5 мг. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести незначительно увеличивается клиренс, а время полувыведения короче, по сравнению с пациентами без нарушений функции печени.

Курение. У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был дольше, чем аналогичные показатели у курящих (38,6 ч и 30,4 ч), а клиренс – ниже (18,6 л/ч и 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме крови был ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих по сравнению с курящими. Однако, степень влияния возраста, пола или курения на клиренс оланзапина в плазме и период полувыведения оланзапина невелика в сравнении с общей вариабельностью между пациентами

В исследовании с участием лиц европейского, японского и китайского происхождения, различий в фармакокинетике оланзапина, связанных с расовой принадлежностью, не установлено.

Показания к применению

Шизофрения. Оланзапин эффективен при поддерживающей и длительной терапии у пациентов с шизофренией, у которых наблюдался эффект от лечения на начальном этапе.

Биполярное аффективное расстройство. Оланзапин в виде монотерапии или в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой показан для лечения острых маниакальных или смешанных эпизодов при биполярном аффективном расстройстве с/без психотических проявлений и с/без быстрой смены фаз. Оланзапин показан для профилактики рецидивов мании у пациентов с биполярным расстройством, у которых оланзапин был эффективен при лечении маниакального эпизода.

Маниакальный эпизод. Препарат показан для лечения маниакального эпизода умеренной или тяжелой степени.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к оланзапину или другим компонентам препарата;
- риск развития закрытоугольной глаукомы;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью: почечная недостаточность, печеночная недостаточность, гиперплазия предстательной железы, паралитическая кишечная непроходимость, эпилепсия, судорожный синдром в анамнезе, лейкопения и/или нейтропения различного генеза, миелосупрессия различного генеза, в т.ч. миелопролиферативные заболевания, гиперэозинофильный синдром, кардиоваскулярные и цереброваскулярные заболевания или другие состояния, предрасполагающие к артериальной гипотензии, врожденное увеличение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) (увеличение корригированного-интервала QT (QTc) на ЭКГ), или при наличии условий, потенциально способных вызвать

увеличение интервала QT (например, одновременное назначение препаратов, удлиняющих интервал QT, застойная сердечная недостаточность, гипокалиемия, гипомагниемия), пожилой возраст, а также одновременный прием других лекарственных средств центрального действия; иммобилизация.

Применение в период беременности и кормления грудью

Беременность. Исследования применения оланзапина у беременных женщин не проводилось. Женщины должны быть проинформированы о необходимости сообщить врачу о наступившей или планируемой беременности на фоне терапии оланзапином. В связи с ограниченным опытом применения препарата у беременных пациенток, оланзапин следует применять при беременности, только если ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

У новорожденных детей, матери которых принимали в III триместре беременности антипсихотические препараты (включая оланзапин), существует риск развития экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены» различной степени тяжести и продолжительности. Имеются единичные сообщения о развитии возбуждения, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и нарушения сосания у детей, рожденных от матерей, принимавших оланзапин в третьем триместре беременности. Такие дети после рождения должны находиться под наблюдением врача.

Грудное вскармливание. В исследованиях было выявлено, что оланзапин выделяется в грудное молоко. Средняя дозировка (мг/кг), получаемая ребенком при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1,8% дозы оланзапина матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью на фоне терапии оланзапином.

Фертильность. Влияние на фертильность неизвестно.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки, независимо от приема пищи.

В случае отмены препарата рекомендуется постепенное снижение дозы.

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза препарата 10 мг в сутки.

Маниакальный эпизод: Начальная доза составляет 15 мг один раз в сутки при монотерапии или 10 мг в сутки в составе комбинированной терапии (с литием или вальпроатом).

Профилактика рецидивов при биполярном расстройстве: рекомендуемая начальная доза препарата в состоянии ремиссии 10 мг в сутки. Для пациентов, уже получающих препарат для лечения маниакального эпизода, поддерживающая терапия проводится в тех же дозах. На фоне терапии препаратом Оланзапин в случае развития нового маниакального,

смешанного или депрессивного эпизода при необходимости следует увеличить дозу препарата с дополнительным лечением нарушений симптомов расстройства настроения, в соответствии с клиническими показаниями.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода и предотвращения рецидивов биполярного расстройства суточная доза может быть скорректирована в диапазон от 5 мг до 20 мг в сутки. Повышение начальной дозы следует осуществлять только после надлежащего клинического обследования. Повышение дозы должно проводиться с интервалами не менее 24 часов. Оланзапин можно назначать вне зависимости от приема пищи, поскольку употребление пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

При прекращении лечения оланзапином дозу препарата следует снижать постепенно.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты. Минимальная начальная доза (5 мг в сутки) обычно не назначается, но её применение должно быть рассмотрено у пациентов 65 лет и старше, если того требует клиническое состояние конкретного пациента.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью. Пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью следует начинать с минимальной дозы (5 мг в сутки). При печеночной недостаточности умеренной степени тяжести (цирроз, класс А или В по шкале Чайлд-Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, при необходимости дозу следует увеличивать с осторожностью.

Курение. Начальная доза и диапазон доз, как правило, не нуждается в изменениях в зависимости от того, курит ли пациент или нет. Метаболизм оланзапина может быть ускорен курением. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, в случае необходимости доза оланзапина может быть увеличена.

При наличии более одного фактора, которые могут привести к замедлению метаболизма (пациент женского пола, пожилого возраста, некурящие) может быть рекомендовано снижение начальной дозы. Повышение начальной дозы у таких пациентов, при наличии показаний, необходимо проводить консервативно.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися у ≥ 1 % пациентов), связанными с приемом оланзапина во время клинических исследований, были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов, глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, преходящее бессимптомное повышение концентрации

аминотрансфераз печени, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение концентрации щелочной фосфатазы, высокая концентрация гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы и отек.

В ниже представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах каждой группы частота встречаемости нежелательных реакций перечислены в порядке убывания степени серьезности.

Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 - ≤1/10), нечасто (≥1/1000 - ≤1/100), редко (≥1/10000 - ≤1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть определена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:

Часто – эозинофилия, лейкопеия[10], нейтропения[10].

Редко – тромбоцитопения[11].

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто – гиперчувствительность[11].

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто – увеличение массы тела[1].

Часто – повышение концентрации холестерина[2,3], повышение концентрации глюкозы[4], повышение концентрации триглицеридов[2,5], глюкозурия, повышение аппетита.

Нечасто – развитие и декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом[11].

Редко – гипотермия[12].

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто – сонливость.

Часто – головокружение, акатизия[6], паркинсонизм[6], дискинезия[6].

Нечасто – судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог[11], дистония (включая окулогирный криз)[11], поздняя дискинезия[11], амнезия[9], дизартрия, синдром беспокойных ног, заикание.

Редко – злокачественный нейролептический синдром[12], синдром отмены[7,12].

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто – брадикардия (с коллапсом или без), удлинение интервала QT_c.

Редко – желудочковая тахикардия / фибрилляция желудочков, внезапная смерть[11].

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто – артериальная гипотензия[10] (в т.ч. и ортостатическая гипотензия).

Нечасто – тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто – носовое кровотечение[9].

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто – слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту.

Нечасто – вздутие живота[9].

Редко – панкреатит[11].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто – проходящее бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотранфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения.

Редко – гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный)[11].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто – сыпь.

Нечасто – реакция фотосенсибилизации, алопеция.

Частота неизвестна – лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Часто – артралгтя[9].

Редко – рабдомиолиз[11].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто – недержание мочи, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания[11].

Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения:

Частота неизвестна – синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Часто – эректильная дисфункция у мужчин, снижение либидо у мужчин и у женщин.

Нечасто – аменорея, увеличение молочных желез, галакторея у женщин, гинекомастия / увеличение молочных желез у мужчин.

Редко – приапизм[13].

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто – астения, усталость, отек, лихорадка[10].

Нарушения со стороны дыхательной системы:

Нечасто – носовые кровотечения.

Лабораторные и инструментальные данные:

Очень часто – повышение концентрации пролактина в плазме[8].

Часто – повышение концентрации щелочной фосфатазы[10], повышенная концентрация креатинфосфокиназы[11], повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы[10], повышенная концентрация мочевой кислоты[10].

Нечасто – повышенная концентрация общего билирубина.

[1] У всех групп пациентов, независимо от индекса массы тела (ИМТ), наблюдалось клинически значимое повышение массы тела. Увеличение массы тела на 7% и более от среднего значения после кратковременного курса терапии (средняя продолжительность - 47 дней) наблюдалось очень часто (22,2%), увеличение на 15% и более было частым (4,2%) и увеличение на 25% и более было нечастым (0,8%). При длительном курсе терапии оланзапином (более 48 недель) увеличение массы тела на ≥7%, ≥15% и ≥25% от исходного значения было очень частым (64,4%, 31,7% и 12,3%, соответственно).

[2] Среднее увеличения концентрации липидов натощак (холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов) было наиболее выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

[3] Наблюдалось увеличение концентрации холестерина от нормальных значений натощак (<5,17 ммоль/л), до повышенных значений (≥6,2 ммоль/л). Изменение концентрации холестерина от пограничных показателей натощак (≥5,17 - <6,2 ммоль/л) до повышенных (≥6,2 ммоль/л) было очень частым.

[4] Наблюдалось увеличение концентрации глюкозы от нормальных значений натощак (<5,56 ммоль/л), до повышенных значений (≥7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы от пограничных значений натощак (≥5,56 - <7 ммоль/л) до повышенных (≥7 ммоль/л) было очень частым.

[5] Наблюдалось увеличение концентрации триглицеридов от нормальных значений натощак (<1,69 ммоль/л), до повышенных значений (≥2,26 ммоль/л). Изменение концентрации триглицеридов от пограничных значений (≥1,69 - <2,26 ммоль/л) до повышенных (≥2,26 ммоль/л) было очень частым.

[6] В клинических исследованиях, наблюдались случаи паркинсонизма и дистонии у пациентов, получавших терапию оланзапином, но статистически достоверно этот показатель не отличался от группы плацебо. У пациентов, принимавших оланзапин, реже регистрировались случаи развития болезни Паркинсона, акатизии и дистонии, чем у пациентов, принимавших титрованные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних дискинезий, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздних дискинезий или других поздних экстрапирамидных синдромов.

[7] При резкой отмене приема оланзапина наблюдались такие симптомы, как потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

[8] В клинических исследованиях, продолжительностью до 12 недель концентрации пролактина в плазме крови превышали верхнюю границу нормы у приблизительно 30% пациентов с нормальными исходными значениями пролактина. У большинства таких пациентов увеличение концентрации пролактина было умеренным, и менее чем в 2 раза превышало верхнюю границу нормы. Также отмечались случаи, когда у пациентов концентрация пролактина спонтанно нормализовалась без отмены терапии.

[9] Нежелательные реакции, зафиксированные во время клинического исследования оланзапина.
[10] Нежелательные реакции, зафиксированные во время клинических исследований оланзапином и оцененные по фактическому значению.
[11] Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с определенной частотой.
[12] Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения, с частотой, определенной по верхней границе 95 % доверительного интервала.

Длительная терапия

При длительной терапии оланзапином (не менее 48 недель) частота развития клинически значимых нежелательных эффектов (увеличением массы тела, увеличение концентрации глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов) увеличивается со временем. У взрослых пациентов, которые завершили 9-12 месячный курс лечения, увеличение средней концентрации глюкозы в крови наблюдалось спустя приблизительно 6 месяцев.

Длительная терапия оланзапином (до 12 месяцев) с целью профилактики рецидивов у пациентов с биполярным расстройством также сопровождалась увеличением массы тела.

Нежелательные эффекты у особых групп пациентов

По данным клинических исследований, очень частым (≥ 10%) нежелательным эффектом при терапии оланзапином у пожилых пациентов с психозом на фоне деменции, зафиксированы нарушения походки и падения. Часто (<10% и ≥1%) наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи. У пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций, чем при применении плацебо.

В клинических исследованиях у пациентов с лекарственными (индуцированными приемом агонистов дофамина) психозами на фоне болезни Паркинсона, отмечалось усиление симптоматики паркинсонизма очень часто (≥ 10%) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо. Также в этой группе пациентов очень часто отмечались галлюцинации.

У пациентов с биполярной манией, на фоне комбинированной терапии с вальпроевой кислотой, частота развития нейтропении составляла (4,1%), способствующий фактор - высокая концентрация вальпроата в плазме крови.

У пациентов с биполярной манией принимающих оланзапин в комбинированной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислотой, очень частыми (≥10%) нежелательными эффектами были - увеличение массы тела, сухость во рту, повышение аппетита, тремор. Также частым (<10% и ≥1%) было расстройство речи.

Во время терапии оланзапином в комбинации с препаратами лития или дивальпроекса увеличение исходной массы тела на ≥ 7 % наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках кратковременного курса лечения (до 6 недель). Долгосрочный курс лечения оланзапином (до 12 месяцев) для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством приводил к увеличению исходной массы тела на ≥7 % у 39,9 % пациентов.

Не рекомендуется применять оланзапин у детей.

Не рекомендовано применение оланзапина у детей и подростков моложе 18 лет.

В краткосрочном исследовании эффективности на пациентах 13-17 лет (исследование включало менее 200 подростков) оланзапин применяли в диапазоне доз, начиная с 2,5 и до 20 мг/сут. - зарегистрировано развитие различных побочных реакций. Долгосрочные эффекты, связанные с данными явлениями, не изучались. При сопоставимом воздействии оланзапина у подростков чаще встречалось клинически значимое увеличение массы тела (≥7%) по сравнению с взрослыми пациентами.

Степень изменения концентраций общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и пролактина натощак была выше у подростков, чем в аналогичных исследованиях у взрослых пациентов. Данные об эффективности и безопасности ограничены.

Передозировка

Симптомы: очень частыми (>10%) симптоматми при передозировке оланзапином являются: тахикардия, психомоторное возбуждение/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные расстройства и нарушения сознания разной степени тяжести (от седативного эффекта до комы); менее чем в 2% случаев возникают: делирий, конвульсии, кома, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, повышение или снижение артериального давления, сердечные аритмии; в очень редких случаях сердечно-легочная недостаточность. Минимальная доза оланзапина при острой передозировке с летальным исходом - 450 мг, зарегистрирована максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) - 2 г.

Лечение

Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется провоцировать рвоту. Симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и мониторинг жизненно важных функций организма, включая лечение артериальной гипотензии, аритмий, нарушения кровообращения, в т.ч. сосудистый коллапс, и поддержание дыхательной функции, промывание желудка, прием активированного угля (снижает биодоступность оланзапина до 50-60%). Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики, которые являются

агонистами бета-адренорецепторов, так как эти лекарственные средства может усугублять артериальную гипотензию. Пациент должен находиться под непрерывным медицинским наблюдением до полного выздоровления.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Потенциальные лекарственные взаимодействия, влияющие на метаболизм оланзапина: оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, поэтому ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома Р450, проявляющих специфическую активность в отношении изофермента CYP1A2, могут влиять на фармакокинетические параметры оланзапина.

Индукторы изофермента CYP1A2: клиренс оланзапина может быть повышен у курящих пациентов или при одновременном приеме карбамазепина, что приводит к снижению концентрации оланзапина в плазме крови. Рекомендуется клиническое наблюдение, т.к. некоторые случаи требуют повышения дозы препарата.

Ингибиторы изофермента CYP1A2: флувоксамин, мощный специфический ингибитор изофермента CYP1A2 – значительно снижает клиренс оланзапина. Среднее повышение максимальной концентрации (Cmax) оланзапина после приема флувоксамина у некурящих женщин составило 54%, а у курящих мужчин – 77%. Среднее увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) оланзапина в этих категориях пациентов составило соответственно 52% и 108%. У пациентов, принимающих флувоксамин или любой другой ингибитор изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацин), терапию оланзапином рекомендуется начинать с меньших доз. Уменьшение дозы оланзапина также может потребоваться в случае присоединения к терапии ингибиторов изофермента CYP1A2.

Лекарственные взаимодействия, влияющие/не влияющие на биодоступность оланзапина: активированный уголь снижает абсорбцию оланзапина при пероральном приеме на 50-60%, поэтому его следует принимать не менее чем за 2 часа до или после приема оланзапина. Однократная доза магний или алюминий содержащих антацидов или циметидин не влияют на фармакокинетику оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор изоферментов CYP450), при совместном приеме (60 мг однократно или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) вызывает увеличение максимальной концентрации (C_{max}) оланзапина в среднем на 16% и снижение клиренса оланзапина в среднем на 16%. Степень влияния этого фактора значительно уступает выраженности индивидуальных различий указанных показателей, поэтому обычно не рекомендуется изменять дозу оланзапина при его применении в комбинации с флуоксетином.

Потенциальная способность оланзапина влиять на другие лекарственные средства

Оланзапин может ослаблять действие прямых и непрямых агонистов дофамина.

В условиях *in vitro* оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP450 (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). *In vivo* не было обнаружено угнетения метаболизма следующих активных веществ: трициклические антидепрессанты (изофермент CYP2D6), варфарин (изофермент CYP2C9), теофиллин (изофермент CYP1A2) и диазепам (изоферменты CYP3A4 и 2C19).

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении с литием или бипериденом.

Терапевтический мониторинг содержания вальпроевой кислоты в плазме показал, что при одновременном назначении с оланзапином изменений доз вальпроевой кислоты не требуется (см. раздел «Побочное действие»).

Общая активность ЦНС. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении других лекарственных средств центрального действия. Несмотря на то, что однократная доза алкоголя (45 мг/70 кг) не оказывает фармакокинетического эффекта, прием алкоголя вместе с оланзапином может сопровождаться усилением угнетающего действия на центральную нервную систему.

Совместное применение оланзапина с противопаркинсоническими средствам у пациентов с болезнью Пакинсона и деменцией не рекомендуется.

Интервал QTc: следует проявлять осторожность при применении оланзапина совместно с препаратами, способными удлинять интервал QTc.

Особые указания

Клинические улучшения при лечении антипсихотическими средствами может наступать в период от нескольких дней до нескольких недель. Требуется тщательное наблюдение за пациентами в этот период.

Опыт применения оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией.

Эффективность оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией, не установлена. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях (продолжительностью 6-12 недель) на пожилых пациентах (средний возраст 78 лет), страдающих психозами и поведенческими нарушениями в связи с деменцией, наблюдалось увеличение летальных случаев у пациентов, получавших лечение оланзапином, по сравнению с группой плацебо (3,5% против 1,5% соответственно). Увеличение летальности не зависит от дозы оланзапина или длительности терапии. К факторам риска, предрасполагающим к увеличению смертности, относятся: возраст старше 65 лет, дисфагия, седация, недостаточное питание и обезвоживание, заболевания

легких (например, пневмония, в т.ч. аспирационная), одновременный прием бензодиазепинов.

Цереброваскулярные нежелательные явления, включая инсульт у пожилых пациентов с деменцией.

Цереброваскулярные нежелательные явления (инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая летальные исходы, отмечались в исследованиях оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалась более высокая частота цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов в группе оланзапина, по сравнению с группой плацебо (1,3% против 0,4% соответственно). Все пациенты имели предшествующие факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений (курение, артериальная гипертензия, отмечавшийся ранее случай цереброваскулярного нежелательного явления или транзиторной ишемические атаки), а также возраст >75 лет и сопутствующие заболевания с приемом препаратов, по времени связанные с цереброваскулярными нежелательными явлениями. В ходе данных исследований эффективность оланзапина не была установлена.

Применение оланзапина у пациентов при болезни Паркинсона.

Оланзапин не рекомендован для лечения психозов, вызванных приемом дофаминомиметиков при болезни Паркинсона.

В клинических исследованиях усугубление симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинаций отмечались очень часто и с более высокой частотой, чем в группе плацебо, а эффективность при лечении психотических симптомов оланзапином не превышала плацебо. В данных клинических исследованиях пациенты первоначально должны были достигнуть стабилизации на минимальной эффективной дозе для лечения болезни Паркинсона (агонисты дофамина) и продолжать их прием в той же дозе на протяжении всего исследования. Начальная доза оланзапина составляла 2,5 мг в сутки и могла быть увеличена до максимальной – 15 мг в сутки по решению исследователя.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

ЗНС-потенциально угрожающее жизни состояние, связанное с терапией антипсихотическими средствами (нейролептиками), в т.ч. оланзапином. Клинические проявления ЗНС: лихорадка, ригидность мышц, нарушение сознания, вегетативные нарушения (нестабильный пульс или лабильное артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение, аритмии).

Дополнительные симптомы ЗНС: повышение креатининфосфокиназы, миоглобинурия (на фоне рабдомиолиза) и острая почечная недостаточность. При развитии симптомов ЗНС, а

также повышении температуры тела без видимых причин, необходимо отменить все нейролептики, в т.ч. оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Отмечается более высокая распространенность сахарного диабета у пациента с шизофренией. Имеются очень редкие сообщения о развитии гипергликемии и/или декомпенсации сахарного диабета, иногда сопровождавшаяся развитием кетоацидоза или кетоацидотической комы, в том числе есть сообщения о нескольких фатальных случаях. В некоторых случаях отмечалось предшествующее декомпенсации увеличение массы тела, которое могло стать предрасполагающим фактором. У пациентов с сахарным диабетом и факторами риска развития этого заболевания рекомендован регулярный клинический контроль и мониторинг концентрации глюкозы крови в соответствии со следующими указаниями: изменение исходной концентрации глюкозы крови, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии ежегодно. У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, в том числе оланзапин, необходимо проверять наличие признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия, слабость). Пациентам с сахарным диабетом или факторами риска возникновения сахарного диабета необходим регулярный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела: перед началом лечения, через 4, 8 и 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 3 месяца.

Изменение концентрации липидов

При терапии оланзапином, необходимо контролировать концентрации липидов в плазме крови у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска нарушения обмена липидов. Пациентам, принимающим терапию оланзапином, необходим контроль показателей липидограммы. При изменении концентрации липидов требуется коррекция терапии. У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, в том числе оланзапин, необходимо регулярно проверять липидный профиль в соответствии с рекомендациями: перед началом лечения, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность.

При проведении клинических исследований терапия оланзапином редко сопровождалась нежелательными реакциями, обусловленными блокадой М-холинорецепторов. Поскольку клинический опыт применения оланзапина у людей с сопутствующими заболеваниями ограничен, препарат следует с осторожностью назначать пациентам с клинически

значимой гиперплазией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью, закрытоугольной глаукомой и подобными состояниями.

Нарушения функции печени.

В начале терапии часто отмечается бессимптомное увеличение активности трансаминаз печени (АЛТ и АСТ) в сыворотке крови. Отмечались редкие случаи гепатита. Кроме того, поступали единичные сообщения о холестатическом и смешанном поражении печени. У пациентов с изначально повышенной активностью АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови у пациентов с печеночной недостаточностью и состояниями, потенциально ограничивающими функциональные возможности печени, а также принимающих гепатотоксические лекарственные препараты, следует соблюдать особую осторожность при назначении оланзапина. При повышении АЛТ и/или АСТ на фоне терапии препаратом рекомендуется медицинское наблюдение за пациентом и, возможно, уменьшение дозы препарата. При диагностировании гепатита (в том числе гепатоклеточного, холестатического или смешанного) оланзапин необходимо отменить.

Нейтропения

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с лейкопенией и/или нейтропенией любого генеза, миелосупрессией лекарственного генеза, а также на фоне радиационной или химиотерапии, вследствие сопутствующих заболеваний, у пациентов с гиперэозинофильными состояниями или миелопролиферативными заболеваниями. Нейтропения часто отмечалась при одновременном применении оланзапина и вальпроевой кислоты (см. раздел «Побочное действие»).

Синдром отмены

При резком прекращении приема оланзапина очень редко (≥0,01% и <0,1 %) возможно развитие следующих симптомов: потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота. При отмене препарата рекомендуется постепенное снижение дозы.

Интервал QT

В клинических исследованиях не часто отмечалось клинически значимое удлинение интервала QTc (коррекция QT по формуле Фридерика [QTcF] ≥500 миллисекунд у пациентов с исходным показателем QTcF<500 мсек) всего (0,1% - 1%) у пациентов, получавших терапию оланзапином на фоне отсутствия значимых различий с плацебо в отношении ассоциированных кардиальных событий. Однако, как и при использовании других нейролептических препаратов, следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина одновременно с препаратами, которые способны удлинять интервал QT, особенно у пожилых пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT,

застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомагниемией. Во время терапии оланзапином следует проводить контроль электрокардиограммы.

Тромбоэмболия

При приеме оланзапина нечасто (≥0,01% и <0,1 %) зарегистрированы случаи развития тромбоэмболий вен. Причинно-следственная связь между терапией оланзапином и тромбозом вен не установлена. Поскольку у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска венозных тромбозов, следует выявлять все возможные другие факторы (например, иммобилизацию) и принимать профилактические меры.

Общая активность в отношении ЦНС.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина и других лекарственных средств центрального действия и не допускать употребление алкоголя. Поскольку оланзапин может проявлять антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов в условиях in vitro, он может быть антагонистом эффектов прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судорожный синдром.

Оланзапин следует осторожно назначать пациентам с судорогами в анамнезе или наличием факторов риска, снижающих порог судорожной готовности. На фоне приема оланзапина судороги регистрировались редко, и в большинстве этих случаев сообщалось о наличии судорог в анамнезе или о факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия.

В сравнительных исследованиях терапия оланзапином достоверно реже сопровождалась частотой развития поздней дискинезии, требующей медикаментозной коррекции, чем применение типичных и иных атипичных нейролептиков. Риск развития поздней дискинезии повышается при увеличении продолжительности терапии. При развитии признаков поздней дискинезии у пациента, принимающего оланзапин, рекомендуется коррекция дозы или отмена оланзапина. Симптомы дискинезии могут временно нарастать или манифестировать и после отмены препарата.

Постуральная гипотензия

Постуральная гипотензия не часто наблюдалась у пожилых пациентов во время клинических исследований оланзапина. Как и при терапии другими антипсихотическими препаратами, у пациентов старше 65 лет рекомендуется периодически осуществлять контроль артериального давления.

Внезапная смерть

Опыт клинического применения любых нейролептиков, включая оланзапин, выявил сходное, зависящее от дозы увеличение риска внезапной смерти в следствие острой сердечной недостаточности. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании риск предполагаемой внезапной сердечной смерти у пациентов, находящихся на лечении оланзапином, был увеличен приблизительно в два раза по сравнению с пациентами, которые не применяли нейролептики. В исследовании риск для оланзапина был сопоставим с риском для атипичных нейролептиков, включенных в совокупный анализ.

Применение у детей

Оланзапин не рекомендован к применению у детей и подростков до 18 лет, в связи с отсутствием достаточных данных об эффективности и безопасности. В кратковременных исследованиях у пациентов 13 – 17 лет было зарегистрировано более значительное увеличение массы тела и изменение концентрации липидов и пролактина, чем в аналогичных исследованиях у взрослых.

Дофаминергический антагонизм.

В условиях *in vitro* оланзапин проявляет антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов и, как и другие антипсихотики (нейролептики), теоретически может подавлять действие леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов.

Длительная терапия препаратом

При длительной терапии оланзапином (до 12 месяцев), с целью профилактики рецидивов у пациентов с биполярными нарушениями, отмечалось увеличение массы тела ≥7% от исходного (у 39,9% больных). При более длительной терапии (более 48 недель) наблюдались клинически значимые изменения - увеличения массы тела, концентрации глюкозы, общего уровня холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов. У взрослых пациентов, которые завершили 9-12 месячный курс лечения, увеличение средней концентрации глюкозы в крови наблюдалось спустя приблизительно 6 месяцев. Пациентам с факторами риска развития сопутствующих заболеваний, находящихся на длительной терапии оланзапином, необходимо наблюдение у врача специалиста в течение всего курса терапии.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Пациентам, принимающим оланзапин, в период лечения, необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими, потенциально опасными

видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, так как оланзапин может вызвать сонливость и головокружение.

Форма выпуска

Таблетки, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг.

По 7 или 14 таблеток в блистер из Ал/Ал или из оПА/Ал/ПВХ:Ал.

По одному блистеру по 7 таблеток или 14 таблеток или по два блистера по 7 таблеток или по четыре блистера по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года

Не использовать по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

«Синтон Испания С.Л»/ «Synthon Hispania S.L.».

адрес производства:

Кастельо №1

Полигоно Лас Салинас

08830 Сант Бои де Льобрегат

Барселона, Испания

Адрес для принятия претензий от потребителя:

142717, Московская область, Ленинский р-н, поселок Развилка, Квартал 1, владение 7

Тел.: +7(495)789-46-19

ЗАО "Фирма ЕВРОСЕРВИС"

www.euro-service.ru

Предствитель

ЗАО «Фирма Евросервис» **Сизова Л.Ф.**