

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОЛАНЗАПИН-ВИАЛ

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Оланзапин-Виал**Международное непатентованное наименование:** оланзапин**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав:**1 таблетка 5,0 мг содержит:*Действующее вещество:* оланзапин - 5,00 мг.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 40,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 45,00 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 25,00 мг, гипролоза низкозамещенная – 15,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8,00 мг, повидон-K30 – 2,25 мг, магния стеарат - 1,39 мг.*Оболочка:* гипромеллоза – 0,43 мг, титана диоксид – 0,11 мг, пропиленгликоль – 0,33 мг, тальк – 0,13 мг.1 таблетка 10,0 мг содержит:*Действующее вещество:* оланзапин - 10,00 мг.*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 100,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) – 90,00 мг, кальция гидрофосфата дигидрат – 50,00 мг, гипролоза низкозамещенная – 30,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 17,13 мг, повидон-K30 – 5,75 мг, магния стеарат – 3,03 мг.*Оболочка:* гипромеллоза – 1,29 мг, титана диоксид – 0,33 мг, пропиленгликоль – 0,99 мг, тальк – 0,39 мг.**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета; на изломе видна оболочка и ядро светло-желтого цвета. Допускается незначительная шероховатость оболочки и наличие в ядре вкраплений более темного и светлого желтого цвета.**Фармакотерапевтическая группа:** антипсихотическое средство (нейролептик).**Код АТХ:** N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к серотониновым 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; мускариновым M₁₋₅; адренергическим α_1 и гистаминовым H₁ рецепторам. В исследованиях на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых 5HT₂ рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D₂ рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A 10) дофаминергических нейронов, и в тоже время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) 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). В отличие от других нейролептиков, оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «анксиолитического» теста. Оланзапин обеспечивает статистически достоверную редукцию как продуктивных (бред, галлюцинации и др.), так и негативных расстройств.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 мг до 20 мг показано, что концентрация оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе.

Распределение

При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается около 93% оланзапина. 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 значительно менее выраженной фармакологической активностью *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом оланзапином.

Выведение

После приема внутрь средний период полувыведения 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/сутки до 20 мг/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/сутки до 20 мг/сутки были сопоставимы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами отсутствовали значимые различия среднего периода полувыведения (37,7 ч по сравнению с 32,4 ч) и клиренса (21,2 л/ч по сравнению с 25,0 л/ч). Около 57 % меченого радиоизотопами оланзапина выводилось почками, в основном в виде метаболитов.

Пациенты с нарушением функции печени

Для изучения влияния нарушений функции печени на фармакокинетику оланзапина было проведено небольшое исследование. В нем участвовали пациенты с клинически выраженным циррозом печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Значимого влияния нарушения функции печени на фармакокинетику оланзапина при приеме внутрь в дозах от 2,5 до 7,5 мг обнаружено не было. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести незначительно увеличивался клиренс, а время полувыведения было короче по сравнению с пациентами без нарушений функции печени.

Курящих пациентов было больше в группе с циррозом печени, чем в группе без нарушений функции печени.

Курение

У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был дольше, чем аналогичный показатель у курящих пациентов (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

Взрослые

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

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

Оланзапин показан для лечения маниакального эпизода умеренной или тяжелой степени тяжести.

Оланзапин показан для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых он показал эффективность при лечении маниакального эпизода.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.

Детский возраст до 18 лет.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследований применения оланзапина у беременных женщин не проводилось. Пациентки должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения оланзапином, им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу.

Из-за недостаточного опыта применения оланзапина во время беременности, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода. У новорожденных, чьи матери принимали нейролептики (включая оланзапин) в III триместре беременности, существует риск развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и симптомы синдрома «отмены», различные по тяжести и продолжительности. Сообщалось о случаях развития возбуждения, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и нарушения сосания. В связи с этим новорожденные, чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под наблюдением.

Грудное вскармливание

В исследовании было выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1,8 % дозы оланзапина матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью во время терапии оланзапином.

Фертильность

Влияние на фертильность неизвестно.

Способ применения и дозы

Взрослые

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза оланзапина - 10 мг 1 раз 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.

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза оланзапина - 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам, получающим оланзапин для лечения маниакального эпизода, для предотвращения рецидива следует продолжать терапию в той же дозе. При развитии нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода, терапию оланзапином следует продолжить (при необходимости откорректировав дозу), на фоне дополнительной терапии для лечения симптомов расстройства настроения в соответствии с клиническими показаниями.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода и предотвращении рецидива биполярного расстройства суточная доза может быть скорректирована в диапазоне 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 ч. 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

Пожилые пациенты

Минимальная начальная доза (5 мг/сут) обычно не назначается, но ее применение должно быть рассмотрено у пациентов 65 лет и старше, если этого требует клиническое состояние конкретного пациента.

Пациенты с почечной и (или) печеночной недостаточностью

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

Курение

Начальная доза и диапазон доз, как правило, не нуждаются 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, способного замедлить метаболизм (женский пол, пожилой возраст, не курящее лицо), следует рассмотреть возможность снижения дозы. Повышение дозы у таких пациентов, при наличии показаний необходимо проводить консервативно.

Побочное действие

Взрослые

Наиболее частыми (отмеченные у $\geq 1\%$ пациентов) нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина в клинических исследованиях, 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.

Ниже представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьезности. Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (невозможно определить, основываясь на имеющихся данных).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:

Часто: эозинофилия, лейкопения¹⁰, нейтропения¹⁰.

Редко: тромбоцитопения¹¹.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: гиперчувствительность¹¹.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: увеличение массы тела¹.

Часто: повышение концентрации холестерина^{2,3}, повышение концентрации глюкозы⁴, повышение концентрации триглицеридов^{2,5}, глюкозурия, повышение аппетита.

Нечасто: развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом¹¹.

Редко: гипотермия¹².

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: сонливость.

Часто: головокружение, акатизия⁶, паркинсонизм⁶, дискинезия⁶.

Нечасто: судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог¹¹, дистония (включая окулогирный криз)¹¹, поздняя дискинезия¹¹, амнезия⁹, дизартрия, синдром беспокойных ног, заикание.

Редко: злокачественный нейролептический синдром¹², синдром «отмены»^{7,12}.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: брадикардия, удлинение интервала QTc.

Редко: желудочковая тахикардия/ фибрилляция желудочков, внезапная смерть¹¹.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто: ортостатическая гипотензия¹⁰.

Нечасто: тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз

глубоких вен).

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

Нечасто: носовое кровотечение⁹.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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

Нечасто: вздутие живота⁹, повышенное слюноотделение.

Редко: панкреатит¹¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: проходящее бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (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: артралгия⁹.

Редко: рабдомиолиз¹¹.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: недержание мочи, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания¹¹.

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: приапизм¹².

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: астения, усталость, отек, лихорадка¹⁰.

Лабораторные и инструментальные данные:

Очень часто: повышение концентрации пролактина в плазме⁸.

Часто: повышение концентрации щелочной фосфатазы¹⁰, повышенная концентрация креатинфосфокиназы¹¹, повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы¹⁰, повышенная концентрация мочевой кислоты¹⁰.

Нечасто: повышение концентрации общего билирубина.

¹ У всех групп пациентов, независимо от исходного индекса массы тела, наблюдалось клинически значимое увеличение массы тела. Увеличение массы тела на 7% и более от среднего значения после проведения короткого курса лечения (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 %). У пациентов, получающих длительное лечение (по меньшей мере, 48 недель), повышение на ≥ 7 , ≥ 15 и ≥ 25 % было очень частым (64,4%, 31,7% и 12,3 % соответственно).

² Среднее повышение концентрации липидов натошак (холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

³ Наблюдалось увеличение концентрации холестерина от нормальных значений натошак ($< 5,17$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л). Изменение концентрации общего холестерина натошак от пограничных показателей ($\geq 5,17$ – $< 6,2$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л) было очень частым.

⁴ Наблюдалось увеличение концентрации глюкозы натошак от нормальных значений ($< 5,56$ ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы натошак от пограничных показателей ($\geq 5,56$ – < 7 ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л) было очень частым.

⁵ Наблюдалось увеличение концентрации триглицеридов натошак от нормальных значений ($< 1,69$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л). Изменение концентрации триглицеридов натошак от пограничных показателей ($\geq 1,69$ – $< 2,26$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л) было очень частым.

⁶ Случаи паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимавших оланзапин в клинических исследованиях, были более частыми, но различие с группой плацебо не было статистически значимым. У пациентов, принимавших оланзапин, случаи развития паркинсонизма, акатизии, дистонии, наблюдались реже, чем у пациентов, получавших титрованные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных расстройств, 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 оланзапина наблюдались такие симптомы, как потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

⁸ В клинических исследованиях продолжительностью до 12 недель концентрация пролактина в плазме превышала верхнюю границу нормы у приблизительно 30 % пациентов с нормальными исходными показателями пролактина. У большинства таких пациентов увеличение концентрации пролактина было умеренным, и менее чем в 2 раза превышало верхнюю границу нормы.

⁹ Нежелательные реакции, зафиксированные во время клинических исследований с оланзапином.

¹⁰ Нежелательные реакции, зафиксированные во время клинических исследований с оланзапином и оцененные по фактическому значению.

¹¹ Нежелательные реакции, зафиксированные при пострегистрационном опыте применения с определенной частотой.

¹² Нежелательные реакции, зафиксированные при пострегистрационном опыте применения с частотой, определенной по верхней границе 95 %-ного доверительного интервала.

Долгосрочная экспозиция (не менее 48 недель)

Количество пациентов, у которых отмечались нежелательные клинически значимые изменения массы тела (увеличение), концентрации глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов со временем увеличивалось. У взрослых пациентов, которые закончили 9–12-месячный курс терапии, скорость повышения средней концентрации глюкозы в крови замедлялась примерно через 6 месяцев.

Нежелательные реакции у особых групп пациентов

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций, чем при применении плацебо. Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина у данной группы пациентов, были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях у пациентов с лекарственным (агонисты дофаминовых рецепторов) психозом на фоне болезни Паркинсона, очень часто (чаще, чем при применении плацебо) отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных реакций была выше на фоне применения оланзапина, чем в группе плацебо.

В одном клиническом исследовании у пациентов с биполярной манией, комбинированная терапия вальпроевой кислотой и оланзапином в 4,1 % случаях приводила к развитию нейтропении, потенциальным предрасполагающим фактором которой была высокая

плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Применение оланзапина в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой приводило к увеличению частоты ($\geq 10\%$) развития тремора, сухости во рту, повышенному аппетиту и увеличению массы тела. Кроме того, часто сообщалось о расстройстве речи. Во время терапии оланзапином в комбинации с препаратами лития или дивальпроекса, увеличение исходной массы тела $\geq 7\%$ наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках кратковременного курса лечения (до 6 недель). Долгосрочная терапия оланзапином (до 12 месяцев) для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством приводил к увеличению исходной массы тела на $\geq 7\%$ у 39,9 % пациентов.

Передозировка

Симптомы

Очень частыми (частота $\geq 10\%$) симптомами при передозировке оланзапина являются тахикардия, психомоторное возбуждение/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные расстройства и нарушения сознания разной степени тяжести (от седативного эффекта до комы).

Прочие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали делирий, судороги, кому, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирацию, повышение и снижение артериального давления, аритмии ($< 2\%$ случаев передозировки) и остановку сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) - 2 г оланзапина.

Лечение

Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Показаны стандартные процедуры при передозировке (промывание желудка, прием активированного угля). Совместный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50–60 %.

Следует обеспечить симптоматическое лечение и контроль функций жизненно важных органов в зависимости от клинической картины, включая лечение артериальной гипотензии и сосудистого коллапса и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики, которые являются агонистами β -адренорецепторов, так как стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию. Необходимо обеспечить контроль сердечно-сосудистых

показателей для выявления возможной аритмии. Тщательное наблюдение за состоянием пациента необходимо до полного его выздоровления.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Потенциальные взаимодействия, оказывающие влияние на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется с участием изофермента CYP1A2, метаболизм оланзапина может изменяться под действием ингибиторов или индукторов изоферментов цитохрома P450, проявляющих специфическую активность в отношении изофермента CYP1A2.

Индукция изофермента CYP1A2

Метаболизм оланзапина может быть индуцирован курением или применением карбамазепина, что может приводить к снижению концентрации оланзапина. Отмечалось лишь небольшое или умеренное увеличение клиренса оланзапина. Клинические проявления скорее всего будут ограниченными, однако рекомендован клинический мониторинг, и, в случае необходимости, повышение дозы оланзапина.

Ингибирование изофермента CYP1A2

Флувоксамин, специфический ингибитор изофермента CYP1A2, значительно подавляет метаболизм оланзапина. Максимальная концентрация оланзапина (C_{max}) после применения флувоксамина в среднем увеличивалась на 54 % у некурящих пациенток женского пола и на 77 % у курящих пациентов мужского пола, а показатель AUC (площадь под кривой «концентрация-время») оланзапина в среднем увеличивался на 52 % и 108%, соответственно. Следует рассмотреть возможность назначения более низкой начальной дозы оланзапина у пациентов, применяющих флувоксамин или другие ингибиторы изофермента CYP1A2, например, ципрофлоксацин. В начале применения препаратов, относящихся к ингибиторам изофермента CYP1A2, на фоне приёма оланзапина следует рассмотреть возможность снижения дозы последнего.

Снижение биодоступности

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина после приема внутрь на 50-60 % и должен применяться как минимум за 2 часа до или после применения оланзапина. Флуоксетин (ингибитор изофермента CYP2D6), однократные дозы антацидов (алюминий-, магнийсодержащие) или циметидин не оказывали значимого влияния на фармакокинетику оланзапина.

Способность оланзапина влиять на другие лекарственные препараты

Оланзапин может подавлять воздействие прямых и непрямых агонистов дофамина.

Оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP450 *in vitro* (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Согласно результатам исследований *in vivo* не ожидается особого взаимодействия с оланзапином следующих препаратов: трициклических антидепрессантов (метаболизируемых в основном с участием изофермента CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не вступал во взаимодействие с литием и бипериденом.

Мониторинг концентрации вальпроата в плазме крови не выявил необходимости коррекции дозы вальпроата после начала его применения с оланзапином.

Общая активность ЦНС

Необходимо проявлять осторожность при применении оланзапина у пациентов, употребляющих алкоголь или получающих лекарственные препараты, которые вызывают угнетение центральной нервной системы.

Совместное применение оланзапина с противопаркинсоническими средствами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

Интервал QTc

Следует проявлять осторожность при применении оланзапина совместно с препаратами, способными удлинять интервал QTc.

Особые указания

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

Психоз на фоне деменции и/или нарушения поведения

Оланзапин не показан для лечения психоза на фоне деменции и/или нарушений поведения ввиду повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью от 6 до 12 недель) у пожилых пациентов (средний возраст 78 лет) с психозом на фоне деменции и/или с нарушениями поведения отмечалось двукратное увеличение случаев смерти в группе оланзапина по сравнению с группой плацебо (3,5 % и 1,5 % соответственно). Более высокий уровень смертности не связан с дозой оланзапина (средняя доза 4,4 мг) или с длительностью лечения. Факторы риска, которые могут влиять на предрасположенность этой группы пациентов к более высокой смертности при лечении оланзапином, включают возраст >65 лет, дисфагию, седацию, недостаточное питание и обезвоживание, наличие патологии легких (например, пневмония с аспирацией или без

нее) или сочетанное применение с бензодиазепинами. Однако частота летальных исходов была выше у пациентов, получавших терапию оланзапином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, независимо от этих факторов риска.

В тех же клинических исследованиях отмечались цереброваскулярные нежелательные явления (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи с летальным исходом. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалась в три раза более высокая частота цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов в группе оланзапина по сравнению с группой плацебо (1,3 % против 0,4 %, соответственно). Все пациенты с цереброваскулярными нарушениями, получавшие оланзапин и плацебо, имели предшествующие факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений. Возраст >75 лет и деменция сосудистого или смешанного типа определялись как факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений на фоне лечения оланзапином. В ходе данных исследований эффективность оланзапина не была установлена.

Болезнь Паркинсона

Не рекомендуется применение оланзапина при лечении психозов, индуцированных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона.

В клинических исследованиях усугубление симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинации 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 препаратов 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)

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) - потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. Редкие случаи ЗНС также были зарегистрированы и при применении оланзапина. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома включают гиперпирексию, ригидность мышц, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, диарез и нарушение сердечного ритма). Дополнительные признаки могут включать повышение концентрации креатининфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную

недостаточность. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома или значительное необъяснимое повышение температуры тела без других симптомов злокачественного нейролептического синдрома требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто отмечались случаи гипергликемии и/или развития или декомпенсации сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом. В некоторых случаях отмечалось повышение массы тела, которое могло послужить предрасполагающим фактором. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета в соответствии со следующими указаниями: измерение исходной концентрации глюкозы крови, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии ежегодно. У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, 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 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 липидного профиля

В ходе плацебо-контролируемых исследований, у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного спектра. Изменения липидного профиля необходимо корректировать в соответствии с клинической необходимостью, особенно у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушений липидного обмена. У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, 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

Несмотря на то, что оланзапин проявлял антихолинергическую активность в исследованиях *in vitro*, применение оланзапина в клинических исследованиях выявило низкую частоту связанных с ней осложнений. Однако, поскольку клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина пациентам с клинически

значимой гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными состояниями.

Нарушения функции печени

Часто, особенно на ранних этапах терапии, отмечалось транзиторное бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Особая осторожность необходима при увеличении концентрации АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови у пациентов с симптомами нарушения функции печени, с ранее диагностированными состояниями, связанными с ограничением функционального резерва печени или у пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксическими препаратами. При диагностировании гепатита (в том числе гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного) применение оланзапина следует прекратить.

Нейтропения

С осторожностью следует применять оланзапин у пациентов с низким числом лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови; у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению; у пациентов с лекарственным угнетением функции костного мозга в анамнезе; у пациентов с угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией; а также у пациентов с эозинофилией или миелопролиферативными заболеваниями. О случаях развития нейтропении часто сообщалось при одновременном применении оланзапина и вальпроата.

Прекращение терапии

В редких случаях ($\geq 0,01$ % и $< 0,1$ %) при резком прекращении применения оланзапина отмечались следующие острые симптомы: потоотделение, бессонница, тремор, тревожность, тошнота или рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях клинически значимое удлинение интервала QTc (коррекция QT по формуле Фридерика $[QTcF] > 500$ миллисекунд] в любой момент времени после начала лечения при исходном QTcF < 500 мс) встречалось нечасто (0,1 % - 1 %) у пациентов, получавших оланзапин, с отсутствием значимых различий в сопутствующих осложнениях со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина совместно с препаратами, увеличивающими интервал QTc, особенно у пациентов пожилого возраста с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией и гипوماгнемией.

Тромбоэмболия

Нечасто ($\geq 0,1$ % и < 1 %) сообщалось о случаях временной связи между развитием венозной тромбоэмболии и терапией оланзапином. Наличие причинно-следственной связи между приемом оланзапина и венозной тромбоэмболией не установлено. Однако учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития тромбоэмболии, следует выявлять все возможные факторы риска данного осложнения, в том числе, иммобилизацию пациентов, и принимать необходимые меры по профилактике.

Общая активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС)

С учётом основного действия оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин может проявлять антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов в условиях *in vitro*, он может быть антагонистом эффектов прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судороги

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной активности. Случаи судорог нечасто встречались у пациентов, принимающих оланзапин, и в большинстве этих случаев сообщалось о наличии судорог в анамнезе или о факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях, продолжительностью до года, лечение оланзапином достоверно реже сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции. Однако следует учитывать увеличение риска поздней дискинезии при длительной терапии нейролептиками. При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется снижение дозы или отмена оланзапина. Симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестировать после отмены препарата.

Постуральная гипотензия

Постуральная гипотензия нечасто наблюдалась в клинических исследованиях оланзапина у пожилых пациентов. Рекомендуется периодически измерять артериальное давление у пациентов старше 65 лет.

Внезапная сердечная смерть

По результатам пострегистрационных наблюдений оланзапина был зафиксирован случай внезапной смерти. В ретроспективном наблюдательном исследовании риск

предполагаемой внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших оланзапин, был приблизительно вдвое выше такового у пациентов, не принимавших нейролептики. В данном исследовании риск при применении оланзапина был сопоставим с риском при применении атипичных нейролептиков, включенных в объединенный анализ.

Дети

Оланзапин не рекомендуется к применению у детей и подростков. Исследования с участием пациентов в возрасте 13-17 лет выявили различные нежелательные реакции, включая прирост массы тела, изменения метаболических показателей и повышение концентрации пролактина.

Лактоза

Таблетки препарата Оланзапин-Виал содержат в своем составе лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать оланзапин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентам, принимающим оланзапин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

При производстве и упаковке на ООО «Артимед», Республика Армения

По 14 таблеток дозировкой 5 мг или 10 мг в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 2, 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

По 10 таблеток дозировкой 5 мг или 10 мг в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной или в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной. 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

По 30 таблеток дозировкой 5 мг или 10 мг в банке из полиэтилентерефталата с крышкой из полиэтилена высокого давления и контролем первого вскрытия. По одной банке вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

При упаковке на АО «Кировская фармацевтическая фабрика», Россия

2, 3 контурные ячейковые упаковки (по 14 таблеток дозировкой 5 мг или 10 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку). 3 контурные ячейковые упаковки (по 10 таблеток дозировкой 5 мг или 10 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

ООО «ВИАЛ»

Юридический адрес:

109316, Российская Федерация, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр. 2, этаж 6, офис №571.

Тел./факс: +7-495-725-58-17

Производитель:

ООО «Арпимед», Республика Армения

Котайкская область, город Абовян, 2-ой м/р, дом 19

В случае упаковки во вторичную (потребительскую) упаковку на российском заводе АО «Кировская фармацевтическая фабрика»:

Упаковщик: АО «Кировская фармацевтическая фабрика», Россия

610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27а

Выпускающий контроль качества: ООО «Арпимед», Республика Армения

Котайкская область, город Абовян, 2-ой м/р, дом 19

В случае упаковки во вторичную (потребительскую) упаковку на российском заводе АО «Кировская фармацевтическая фабрика»:

Упаковщик/Выпускающий контроль качества: АО «Кировская фармацевтическая фабрика», Россия

610000, г. Киров, ул. Московская, д. 27а

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «ВИАЛ»

Юридический адрес:

109316, Российская Федерация, г. Москва, проезд Остаповский, д. 5/1, стр. 2, этаж 6, офис №571

Тел./факс: +7-495-725-58-17

Генеральный директор
ООО «ВИАЛ»



Алейников В. А.

