МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оланзапин-ТЛ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002098- 121217
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-002098

Торговое наименование: Оланзапин-ТЛ

Международное непатентованное наименование: оланзапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на одну таблетку, покрытую пленочной оболочкой

Действующее вещество	Для дозировки:			
	2,5 мг	**5 мг**	**7,5 мг**	**10 мг**
Оланзапин	2,5 мг	5,0 мг	7,5 мг	10,0 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, коповидон, карбоксиметилкрахмал натрия, кальция стеарат

Оболочка пленочная: Опадрай (желтый) [поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый]

Описание

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с кремовым оттенком цвета, на поперечном разрезе видны два слоя. Ядро таблетки от светло-желтого до желтого с сероватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотический препарат, нейролептик

Код АТХ: N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным и стабилизирующим настроение средством, обладающим широким фармакологическим профилем за счет влияния на несколько рецепторных систем.

В доклинических исследованиях установлено сродство к различным рецепторам (K_i <100 нмоль/л): 5-$HT_{2A/2C}$-, 5-HT_3-, 5-HT_6-серотониновым, D_1-, D_2-, D_3-, D_4-, D_5-дофаминовым, M_{1-5}-мускариновым холинорецепторам, α_1-адрено- и H_1-гистаминовым рецепторам. В исследованиях на животных, в которых оценивалось влияние оланзапина на поведение, последний проявлял антагонизм по отношению к серотониновым, дофаминовым и М-холинорецепторам, что согласуется с профилем связывания с рецепторами.

В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью по отношению к 5-HT_2-серотониновым, нежели к D_2-дофаминовым рецепторам. По данным электрофизиологических исследований, оланзапин селективно снижает активность мезолимбических (А10) дофаминергических нейронов и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные нервные пути (А9), участвующие в регуляции моторных (двигательных) функций. Оланзапин снижает условнорефлекторное избегание (в тесте на антипсихотическую активность) в дозах ниже тех, что вызывают каталепсию (эффект, свидетельствующий о моторных (двигательных) нежелательных реакциях). В отличие от некоторых других антипсихотических средств, оланзапин повышает ответ в анксиолитическом тесте. В исследовании у здоровых добровольцев с однократным приемом оланзапина в дозе 10 мг с последующим проведением позитронно-эмиссионной томографии оланзапин больше связывался с 5-HT_{2A}-серотониновыми, нежели с D_2-дофаминовыми рецепторами. Кроме того, по результатам исследования у пациентов с шизофренией с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии установлено, что у пациентов, ответивших на оланзапин, отмечалась более низкая связь со стриарными D_2-рецепторами по сравнению с таковой у пациентов, ответивших на другие антипсихотические препараты и рисперидон, при этом сопоставимая с таковой у пациентов, ответивших на клозапин.

Клинические эффекты

В 2 из 2 плацебо-контролируемых клинических исследований и в 2 из 3 сравнительных клинических исследований с участием более 2900 пациентов с шизофренией, у которых отмечалась как продуктивная, так и негативная симптоматика, применение оланзапина приводило к статистически значимому уменьшению выраженности обоих типов нарушений.

В международном двойном слепом сравнительном исследовании с участием 1481 пациента с шизофренией, шизоаффективными и связанными с ними расстройствами и ассоциированными с указанными состояниями симптомами депрессии (средний балл по шкале Монтгомери–Асберг для оценки депрессии – 16,6) при проведении проспективного вторичного анализа изменений в количестве баллов по оценке настроения в конце

исследования по сравнению с исходными значениями было показано статистически значимое (p=0,001) улучшение состояния пациентов на фоне приема оланзапина (–6,0) по сравнению с галоперидолом (–3,1).

Применение оланзапина в течение 3 недель у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом при биполярном расстройстве было более эффективным в уменьшении выраженности маниакальных проявлений по сравнению с плацебо и комплексом вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в соотношении 1:1. Также оланзапин показал сопоставимую с галоперидолом эффективность по доле пациентов, достигших симптоматической ремиссии в отношении мании и депрессии на 6-й и 12-й неделях применения. Применение оланзапина в дозе 10 мг в составе комбинированной терапии в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой в течение по меньшей мере 2 недель приводило к большему уменьшению выраженности проявлений мании, чем монотерапия препаратами лития или вальпроевой кислотой после 6 недель применения последних.

В 12-месячном клиническом исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема оланзапина и впоследствии рандомизированных в группы оланзапина или плацебо, было показано статистически значимое превосходство оланзапина над плацебо в отношении достижения первичной конечной точки – рецидива биполярного расстройства. Было также показано преимущество применения оланзапина перед плацебо в отношении профилактики рецидивов как маниакальных, так и депрессивных эпизодов.

В другом 12-месячном клиническом исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема оланзапина в комбинации с препаратами лития и впоследствии рандомизированных в группы монотерапии оланзапином или препаратом лития, было показано, что оланзапин статистически не уступал по эффективности препарату лития в отношении достижения первичной конечной точки – рецидива биполярного расстройства (группа оланзапина – 30 %, группа препарата лития – 38,23 %; p=0,055).

В 18-месячном клиническом исследовании комбинированной терапии оланзапином в сочетании с нормотимическим средством (препаратом лития или вальпроевой кислотой) у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом не было показано статистически значимого превосходства долгосрочной комбинированной терапии над монотерапией препаратом лития или вальпроевой кислотой в отношении времени наступления рецидива биполярного расстройства, определяемого в соответствии с диагностическими (синдромальными) критериями.

Применение у детей

Опыт применения оланзапина у подростков (в возрасте 13–17 лет) ограничен данными изучения его краткосрочной эффективности при шизофрении (в течение 6 недель) и мании, ассоциированной с биполярным расстройством 1-го типа (в течение 3 недель), у менее чем 200 подростков. Оланзапин применялся в гибком режиме дозирования (от 2,5 до 20 мг/сут.). На фоне терапии оланзапином у подростков отмечалось более выраженное увеличение массы тела по сравнению со взрослыми. Изменения сывороточных концентраций общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов и пролактина (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие») у подростков были более выраженными, чем у взрослых. Сведения об устойчивости эффекта применения оланзапина отсутствуют, имеются лишь ограниченные сведения о долгосрочной безопасности (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Сведения о долгосрочной безопасности ограничены главным образом открытыми неконтролируемыми исследованиями.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь оланзапин хорошо всасывается, его максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается через 5–8 ч. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Абсолютную биодоступность при приеме внутрь по сравнению с внутривенным введением не определяли.

Распределение

Связь оланзапина с белками плазмы крови составляет 93 % (в диапазоне концентраций 7–1000 нг/мл). Оланзапин преимущественно связывается с альбумином и с α_1-кислым гликопротеином.

Метаболизм

Оланзапин метаболизируется в печени посредством конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 участвуют в образовании N-дезметил- и 2-гидроксиметилметаболитов, в исследованиях на животных оба метаболита обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью в условиях *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным соединением – оланзапином.

Выведение

После приема внутрь средний терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) оланзапина у здоровых добровольцев зависит от возраста и пола.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) по сравнению с лицами более молодого возраста увеличивался средний $T_{1/2}$ (51,8 ч против 33,8 ч) и снижался клиренс (17,5 л/ч против 18,2 л/ч). Фармакокинетическая вариабельность у добровольцев пожилого возраста соответствовала диапазону у лиц более молодого возраста. У 44 пациентов старше 65 лет с шизофренией применение оланзапина в дозах 5–20 мг/сут. не приводило к отличиям в профиле нежелательных явлений.

Пол

Средний $T_{1/2}$ у женщин по сравнению с мужчинами несколько увеличен (36,7 ч против 32,3 ч), а клиренс снижен (18,9 л/ч против 27,3 л/ч). Однако профиль безопасности оланзапина (в дозах 5–20 мг/сут.) у пациентов женского пола (n=467) сопоставим с таковым у пациентов мужского пола (n=869).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами значимых различий в среднем $T_{1/2}$ (37,7 ч против 32,4 ч) или клиренсе (21,2 л/ч против 25,0 л/ч) не отмечалось. Исследование материального баланса показало, что приблизительно 57 % радиоактивно меченного оланзапина обнаруживается в моче, главным образом в виде метаболитов.

Курение

У курящих лиц с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд–Пью) увеличивался средний $T_{1/2}$ (39,3 ч) и снижался клиренс (18 л/ч) аналогично некурящим здоровым лицам (48,8 и 14,1 л/ч соответственно). У некурящих пациентов по сравнению с курящими (мужчины и женщины) средний $T_{1/2}$ удлинялся (38,6 ч против 30,4 ч), а клиренс снижался (18,6 л/ч против 27,7 л/ч). Плазменный клиренс оланзапина ниже у лиц пожилого возраста по сравнению с более молодыми, у мужчин по сравнению с женщинами и у некурящих по сравнению с курящими. Однако зависимость клиренса и $T_{1/2}$ оланзапина от возраста, пола и курения по сравнению с общей межиндивидуальной вариабельностью небольшая.

Расовая принадлежность

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

Дети

Подростки (13–17 лет). Показатели фармакокинетики у подростков и у взрослых пациентов аналогичны. По данным клинических исследований, средняя экспозиция

оланзапина у подростков приблизительно на 27 % выше, чем у взрослых. Демографические различия между взрослыми и подростками включают меньшую среднюю массу тела и меньшую распространенность курения среди подростков. Эти факторы, вероятно, приводят к повышенной средней экспозиции, отмеченной у подростков.

Показания к применению

- Лечение шизофрении.
- Поддержание клинического улучшения в рамках длительной терапии пациентов с шизофренией, ответивших на исходное лечение.
- Лечение маниакального эпизода средней и тяжелой степени.
- Предотвращение рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых оланзапин оказался эффективен при лечении маниакального эпизода.
- В комбинации с флуоксетином для лечения терапевтически резистентной депрессии у взрослых пациентов (большие депрессивные эпизоды при наличии в анамнезе неэффективного применения 2 антидепрессантов, по дозе и продолжительности курса терапии соответствующих данному эпизоду). Оланзапин в монотерапии не показан для лечения терапевтически резистентной депрессии.
- В комбинации с флуоксетином для лечения депрессивного эпизода в структуре биполярного расстройства. Оланзапин в монотерапии не показан для лечения депрессивного эпизода в структуре биполярного расстройства.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата.
- Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.
- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

• При увеличении активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) у пациентов с недостаточностью функции печени, ограниченным функциональным резервом печени или у пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксическими препаратами. В случае увеличения активности АСТ

и/или АЛТ во время лечения оланзапином требуется тщательное наблюдение за пациентом и, при необходимости, снижение дозы.

• У пациентов с эпилептическими припадками в анамнезе или у пациентов, подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности.

• У пациентов с:

– пониженным количеством лейкоцитов и/или нейтрофилов, обусловленным различными причинами;

– признаками угнетения/токсического нарушения функции костного мозга под воздействием лекарственных средств в анамнезе;

– угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, радиотерапией или химиотерапией, в анамнезе;

– гиперэозинофилией или миелопролиферативным заболеванием.

В клинических исследованиях применение оланзапина у больных с клозапинзависимой нейтропенией или агранулоцитозом в анамнезе не сопровождалось рецидивами указанных расстройств.

• У пациентов с клиническими проявлениями гиперплазии предстательной железы, паралитической непроходимостью кишечника, закрытоугольной глаукомой и сходными состояниями.

• При лечении нейролептиками, включая оланзапин, возможно развитие злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Клинические проявления ЗНС или значительное повышение температуры тела без других симптомов данного синдрома требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

• При длительной терапии нейролептиками существует риск развития поздней дискинезии. При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется снижение дозы или отмена оланзапина. Симптомы поздней дискинезии могут появляться или нарастать после отмены терапии.

• Учитывая характер действия оланзапина на центральную нервную систему (ЦНС), следует с осторожностью применять его в комбинации с другими лекарственными препаратами центрального действия и этанолом.

• Безопасность и эффективность оланзапина у пациентов в возрасте до 18 лет не изучены.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения оланзапина при беременности не проводилось. Применение возможно только

в случаях, когда ожидаемая польза терапии для матери значительно превышает потенциальный риск для плода. Женщины должны быть проинформированы о необходимости сообщить врачу о наступившей беременности или планируемой беременности на фоне терапии оланзапином. Имеются единичные сообщения о треморе, мышечной гипертонии, летаргии и сонливости у детей, рожденных от матерей, принимавших оланзапин в III триместре беременности.

Период грудного вскармливания

В исследованиях было выявлено, что оланзапин проникает в грудное молоко. Средняя доза (мг/кг), получаемая ребенком при достижении равновесной концентрации у матери, составила 1,8 % дозы оланзапина матери (мг/мл). При необходимости применения оланзапина в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Сведения о влиянии на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки.

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Терапевтические дозы оланзапина колеблются в диапазоне от 5 до 20 мг/сут. Суточную дозу необходимо подбирать индивидуально в зависимости от клинического состояния пациента. Увеличивать дозу выше стандартной суточной (10 мг) рекомендуется только после оценки клинической картины. При применении препарата необходимо регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Биполярное расстройство

Для лечения маниакального эпизода рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 15 мг 1 раз в сутки в качестве монотерапии или 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой. Терапевтические дозы оланзапина колеблются в диапазоне от 5 до 20 мг/сут. Суточную дозу необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от клинического состояния пациента. Увеличивать дозу выше стандартной суточной рекомендуется только после оценки клинической картины и с интервалом не менее 24 ч.

Поддерживающая терапия при биполярном расстройстве: пациентам, принимавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, необходимо продолжить поддерживающую терапию в той же дозе. У пациентов в ремиссии рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем суточную дозу

необходимо подбирать индивидуально, в зависимости от клинического состояния пациента, в пределах от 5 до 20 мг/сут.

Терапевтически резистентная депрессия

Оланзапин следует назначать в комбинации с флуоксетином 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи. Как правило, начальная доза составляет 5 мг оланзапина и 20 мг флуоксетина. При необходимости допускается изменение дозы как оланзапина, так и флуоксетина. Антидепрессивная активность подтверждена при применении оланзапина в дозе 6–12 мг/сут. и флуоксетина в дозе 25–30 мг/сут. При применении препарата необходимо регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Общие правила выбора суточной дозы оланзапина при пероральном приеме для особых групп пациентов

Снижение начальной дозы оланзапина до 5 мг/сут. рекомендуется пожилым пациентам или пациентам с другими клиническими факторами риска, включая тяжелую почечную недостаточность или печеночную недостаточность средней степени тяжести.

Снижение начальной дозы может быть рекомендовано для пациентов с комбинацией факторов риска (пациенты женского пола, старческого возраста, некурящие), которые могут замедлять метаболизм оланзапина.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Взрослые

Наиболее частыми (отмечены у ≥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, транзиторное бессимптомное повышение активности печеночных аминотрансфераз, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности креатинфосфокиназы, отеки.

Перечень нежелательных реакций (таблица)

В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные реакции и лабораторные наблюдения, отмеченные в клинических исследованиях и по данным спонтанных сообщений. В каждой частотной категории нежелательные реакции расположены в

порядке убывания степени их серьезности. Используется следующая классификация: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Частота неизвестна**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
	Эозинофилия Лейкопения[10] Нейтропения[10]		Тромбоцитопения[11]	
Нарушения со стороны иммунной системы				
		Гиперчувствительность[11]		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания				
Повышение массы тела[1]	Гиперхолестеринемия[2, 3] Гипергликемия[4] Повышение сывороточной концентрации триглицеридов[2, 5] Глюкозурия Повышение аппетита	Диабет (обострение диабета), иногда с развитием кетоацидоза, в том числе с летальным исходом[11]	Гипотермия[1, 2]	
Нарушения со стороны нервной системы				
Сонливость	Головокружение Акатизия[6] Паркинсонизм[6] Дискинезия[6]	Судорожные припадки (в основном при наличии припадков в анамнезе или факторов риска развития припадков)[11]	Злокачественный нейролептический синдром[12] Симптомы отмены[7, 12]	

		Дистония (включая окулогирию)[11] Поздняя дискинезия[11] Амнезия[9] Дизартрия		
Нарушения со стороны сердца				
		Брадикардия Увеличение интервала QTc	Желудочковая тахикардия/ фибрилляция, внезапная смерть[11]	
Нарушения со стороны сосудов				
Ортостатическая гипотензия[10]		Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен)		
Нарушения со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки				
		Носовое кровотечение[9]		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
	Легкие преходящие антихолинергические эффекты (в том числе запор и сухость во рту)	Вздутие живота[9]	Панкреатит[11]	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Преходящее бессимптомное		Гепатит (в том числе	

	повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), особенно при начале лечения		гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный)[11]	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	Кожная сыпь	Реакции фоточувствительности Алопеция		Лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
	Артралгия[9]		Рабдомиолиз[11]	
Нарушения со стороны мочевыделительной системы				
		Недержание мочи, задержка мочи Задержка начала мочеиспускания[11]		
Беременность и перинатальный период				
				Синдром отмены у новорожденных
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
	Эректильная	Аменорея	Приапизм	

	дисфункция Снижение либидо у мужчин и женщин	Увеличение молочных желез Галакторея у женщин Гинекомастия/увеличение груди у мужчин		
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
	Астения Утомляемость Отеки Пирексия[10]			
Лабораторные и инструментальные данные				
Гиперпролактинемия[8]	Повышение сывороточной активности щелочной фосфатазы[10] Повышение сывороточной активности креатинфосфокиназы[11] Повышение сывороточной активности гамма-глутамилтрансферазы[10] Гиперурикемия[10]	Гипербилирубинемия		

[1] У всех групп пациентов (независимо от исходного индекса массы тела) наблюдалось клинически значимое повышение массы тела. После краткосрочного курса терапии (медианная продолжительность – 47 дней) повышение массы тела на ≥7 % от исходного значения наблюдалось очень часто (22,2 % случаев), на ≥15 % – часто (4,2 % случаев) и на ≥25 % – нечасто (0,8 % случаев). У пациентов, получающих длительное лечение (по меньшей мере 48 недель), повышение массы тела на ≥7, ≥15 и ≥25 % было очень частым (64,4; 31,7 и 12,3 % случаев соответственно).

[2] Среднее повышение сывороточной концентрации липидов натощак (общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

[3] Часто наблюдалось увеличение сывороточной концентрации общего холестерина от нормальных значений натощак (<5,17 ммоль/л) до повышенных (≥6,20 ммоль/л). Изменение концентрации общего холестерина натощак от пограничных показателей (≥5,17 – <6,20 ммоль/л) до повышенных (≥6,20 ммоль/л) было очень частым.

[4] Часто наблюдалось увеличение концентрации глюкозы натощак от нормальных значений (<5,56 ммоль/л) до повышенных (≥7,00 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы натощак от пограничных показателей (≥5,56 – <7,00 ммоль/л) до повышенных (≥7,00 ммоль/л) было очень частым.

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

[6] Частота паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимавших оланзапин в клинических исследованиях, была количественно выше, но статистически значимо от плацебо не отличалась. У пациентов, принимавших оланзапин, паркинсонизм, акатизия, дистония наблюдались реже, чем у пациентов, получавших подобранные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных двигательных нарушений в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздней дискинезии и/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 крови превышала верхнюю границу нормы приблизительно у 30 % пациентов с нормальной исходной сывороточной концентрацией пролактина. У большинства таких пациентов повышение сывороточной концентрации пролактина было легким и не превышало верхние границы нормы более чем в 2 раза.

[9] Нежелательное явление, выявленное в клинических исследованиях из интегрированной базы данных оланзапина.

[10] Согласно значениям, полученным в клинических исследованиях из интегрированной базы данных оланзапина.

[11] Нежелательное явление, выявленное при пострегистрационном наблюдении. Частота установлена с использованием интегрированной базы данных оланзапина.

[12] Нежелательное явление, выявленное при пострегистрационном наблюдении. Частота установлена с верхней границей 95 % доверительного интервала с использованием интегрированной базы данных оланзапина.

Длительная терапия (не менее 48 недель)

Доля пациентов, у которых отмечались нежелательные клинически значимые изменения массы тела, концентрации глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/липопротеидов высокой плотности или триглицеридов, со временем увеличивалась. У взрослых пациентов,

прошедших 9–12-месячный курс терапии, скорость повышения средней концентрации глюкозы крови снижалась спустя 6 месяцев.

Дополнительные сведения об особых группах пациентов

В клинических исследованиях у пациентов пожилого возраста с деменцией терапия оланзапином в сравнении с плацебо приводила к повышенной частоте летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций. Очень частыми нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина, в этой группе пациентов были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, вялость, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях у пациентов с лекарственным (агонисты дофаминовых рецепторов) психозом, обусловленным болезнью Паркинсона, очень часто (чаще, чем при применении плацебо) сообщалось об ухудшении паркинсонической симптоматики и галлюцинациях.

В одном клиническом исследовании у пациентов с биполярной манией комбинированная терапия вальпроевой кислотой и оланзапином в 4,1 % случаев приводила к нейтропении. Возможная причина нейтропении – высокая плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Применение оланзапина с препаратом лития или вальпроевой кислотой приводило к увеличению частоты развития (≥10 %) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышенному аппетиту и увеличению массы тела. Кроме того, часто сообщалось о расстройстве речи. При комбинированной терапии оланзапином и препаратом лития или комплексом вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в соотношении 1:1 увеличение массы тела на ≥7 % от исходной наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках непродолжительного курса лечения (до 6 недель). Длительная терапия оланзапином (до 12 месяцев) в целях профилактики рецидива у пациентов с биполярным расстройством приводила к повышению массы тела на ≥7 % от исходной у 39,9 % пациентов.

Дети

Оланзапин не показан для лечения детей и подростков младше 18 лет.

Несмотря на то что клинические исследования, направленные на сравнение подростков со взрослыми пациентами, не проводились, данные, полученные в исследованиях у подростков, сопоставлялись с результатами исследований у взрослых пациентов.

Ниже обобщены нежелательные реакции, отмеченные у подростков в возрасте 13–17 лет с большей по сравнению со взрослыми пациентами частотой, или нежелательные реакции, выявленные лишь у подростков в рамках краткосрочных клинических исследований. Клинически значимое увеличение массы тела (на ≥7 %), вероятно, чаще возникает у

подростков, чем у взрослых пациентов (при сопоставимых экспозициях). Величина прибавки массы тела и доля подростков с клинически значимым увеличением массы тела выше при длительной терапии (по меньшей мере 24 недели), чем при краткосрочной терапии.

В каждой категории нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени их серьезности. Используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – увеличение массы тела[13], повышение сывороточной концентрации триглицеридов[14], повышение аппетита; часто – повышение сывороточной концентрации холестерина[15].

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – седация (включая гиперсомнию, вялость, сонливость).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень часто – повышение сывороточной активности печеночных аминотрансфераз.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – снижение сывороточной концентрации общего билирубина, повышение сывороточной активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение плазменной концентрации пролактина[16].

[13] После краткосрочного курса терапии (медианная продолжительность – 22 дня) повышение массы тела на ≥7 % от исходного значения (кг) наблюдалось очень часто (40,6 % случаев), на ≥15 % – часто (7,1 % случаев) и на ≥25 % – нечасто (2,5 % случаев). При длительном лечении (по меньшей мере 24 недели) повышение массы тела на ≥7 % от исходной отмечалось в 89,4 % случаев, на ≥15 % – в 55,3 % случаев и на ≥25 % – в 29,1 % случаев.

[14] Часто наблюдалось увеличение сывороточной концентрации триглицеридов натощак от нормальных (<1,016 ммоль/л) до повышенных (≥1,467 ммоль/л) значений. Изменение сывороточной концентрации триглицеридов натощак от пограничных (≥1,016 – <1,467 ммоль/л) показателей было очень частым.

[15] Часто наблюдалось увеличение сывороточной концентрации общего холестерина от нормальных значений натощак (<4,39 ммоль/л) до повышенных (≥5,17 ммоль/л). Изменение сывороточной концентрации общего холестерина натощак от пограничных показателей (≥4,39 – <5,17 ммоль/л) было очень частым.

[16] Повышенная плазменная концентрация пролактина обнаруживалась у 47,4 % подростков.

Передозировка

Симптомы

Очень частыми (>10 %) при передозировке оланзапином являются тахикардия, возбуждение/агрессия, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы, снижение уровня сознания (от заторможенности до комы).

Менее чем в 2 % случаев возникают делирий, конвульсии, кома, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, артериальная гипертензия или артериальная гипотензия, аритмии, в очень редких случаях – сердечно-легочная недостаточность. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом – 450 мг, зарегистрирована максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) – 1500 мг.

Лечение

Специфического антидота не существует. Не рекомендуется провоцировать рвоту. Необходимо провести промывание желудка, прием активированного угля (снижает биодоступность оланзапина на 60 %), симптоматическое лечение под контролем жизненно важных функций, включая лечение артериальной гипотензии и коллапса, поддержание функции дыхания. Не рекомендуется применение эпинефрина, дофамина или других симпатомиметиков, так как последние могут усугубить артериальную гипотензию. Для выявления возможных аритмий необходим контроль сердечно-сосудистой деятельности. Пациент должен находиться под непрерывным медицинским наблюдением до полного выздоровления.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Потенциальные лекарственные взаимодействия, влияющие на метаболизм оланзапина

Оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, поэтому ингибиторы или индукторы изоферментов цитохрома P450, проявляющие специфическую активность в отношении CYP1A2, могут влиять на фармакокинетические параметры оланзапина.

Индукторы 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, так как некоторые случаи требуют повышения дозы препарата.

Ингибиторы CYP1A2. Флувоксамин – специфический ингибитор CYP1A2 – значительно снижает клиренс оланзапина. Среднее повышение C_{max} оланзапина после приема флувоксамина у некурящих женщин составило 54 %, а у курящих мужчин – 77 %. Среднее увеличение площади под кривой «концентрация–время» оланзапина у этих категорий пациентов составило 52 и 108 % соответственно. У пациентов, принимающих флувоксамин или любой другой ингибитор изофермента CYP1A2 (например, ципрофлоксацин), терапию оланзапином рекомендуется начинать с уменьшенных доз.

Лекарственные взаимодействия, влияющие/не влияющие на биодоступность оланзапина

Активированный уголь снижает абсорбцию оланзапина при приеме внутрь на 50–60 %, поэтому его следует принимать не менее чем за 2 ч до или после приема оланзапина.

Флуоксетин – ингибитор изофермента CYP2D6 (60 мг однократно или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) – повышает C_{max} оланзапина на 16 % и снижает клиренс на 16 %, что не имеет клинического значения (коррекции дозы оланзапина не требуется).

Однократная доза магний- или алюминийсодержащих антацидов или циметидин не влияют на фармакокинетику оланзапина.

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: трициклических антидепрессантов (CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и CYP2C19).

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении оланзапина с литием или бипериденом. Оланзапин незначительно подавляет процесс образования глюкуронида вальпроевой кислоты (основной путь метаболизма). Вальпроевая кислота незначительно влияет на метаболизм оланзапина. Клинически значимое фармакокинетическое взаимодействие между оланзапином и вальпроевой кислотой маловероятно. Терапевтический мониторинг содержания вальпроевой кислоты в плазме крови показал, что при одновременном применении с оланзапином изменений доз вальпроевой кислоты не требуется (см. раздел «Побочное действие»).

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 седативного действия на ЦНС.

Особые указания

Суицид

Риск совершения суицидальной попытки пациентами с шизофренией и биполярным расстройством 1-го типа обусловлен самими указанными заболеваниями. В связи с этим на фоне проведения фармакотерапии требуется тщательное наблюдение за теми пациентами, у которых риск суицида особенно высок. При назначении оланзапина

следует стремиться к минимизации количества таблеток, принимаемых пациентом, с тем чтобы уменьшить риск передозировки.

Опыт применения у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией

Эффективность оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией, не установлена. У данной категории пациентов в плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота летальных случаев в группе оланзапина была выше, чем в группе плацебо (3,5 % против 1,5 % соответственно). Факторы риска, которые могут предрасполагать эту группу пациентов к более высокой смертности при лечении оланзапином, включают возраст старше 80 лет, седацию, сочетанное применение с бензодиазепинами или наличие патологии легких (например, пневмония с аспирацией или без нее). Не существует достаточного количества данных, чтобы установить различия в частоте возникновения цереброваскулярных нарушений и/или смертности (по сравнению с плацебо) и в факторах риска у этой группы пациентов при приеме оланзапина.

Болезнь Паркинсона

Оланзапин не рекомендован для терапии психозов, индуцированных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. В клинических исследованиях у пациентов с психозом, индуцированным приемом препарата (агониста дофаминовых рецепторов) при болезни Паркинсона, усиление симптомов паркинсонизма отмечалось очень часто (≥10 %) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо. Галлюцинации также отмечались очень часто (≥10 %) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо.

Злокачественный нейролептический синдром

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – потенциально угрожающее жизни состояние, связанное с терапией антипсихотическими средствами (нейролептиками), в том числе оланзапином. Клинические проявления ЗНС включают значительное повышение температуры тела, ригидность мускулатуры, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нестабильный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение, сердечные аритмии). Дополнительные симптомы ЗНС: повышение активности креатинфосфокиназы, миоглобинурия (на фоне рабдомиолиза) и острая почечная недостаточность. Клинические проявления ЗНС или значительное повышение температуры тела без видимых причин требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Отмечается более высокая распространенность сахарного диабета у пациентов с шизофренией. Как и при приеме некоторых других антипсихотических препаратов, редко отмечались случаи гипергликемии, декомпенсации сахарного диабета, в некоторых

случаях сопровождающейся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг состояния пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета.

Изменение концентрации липидов

Изменения концентрации липидов в плазме крови при лечении оланзапином необходимо контролировать у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушения обмена липидов.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то что оланзапин *in vitro* имеет антихолинергическую активность, вследствие ограниченности клинического опыта применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями рекомендуется соблюдать осторожность при назначении этого препарата пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и другими аналогичными состояниями.

Нарушение функции печени

Прием оланзапина часто, особенно на ранних этапах терапии, сопровождался транзиторным, бессимптомным повышением активности печеночных аминотрансфераз (АСТ и АЛТ). У пациентов с повышением активности АСТ и/или АЛТ в плазме крови, симптомами печеночной недостаточности, состояниями, вызывающими снижение функционального резерва печени, или у пациентов, применяющих потенциально гепатотоксичные препараты, следует соблюдать осторожность и проводить последующее наблюдение. У пациентов с гепатитом (включая гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное поражение печени) лечение оланзапином следует отменить.

Нейтропения

С осторожностью следует применять оланзапин у пациентов с низким содержанием лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению; у пациентов с угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией, а также у пациентов с эозинофилией и/или миелопролиферативными заболеваниями. О развитии нейтропении сообщалось главным образом при сочетании оланзапина с вальпроевой кислотой.

Синдром отмены

При резком прекращении приема оланзапина очень редко (<0,01 % случаев) возможно развитие следующих симптомов: потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

Влияние на интервал QT

В клинических исследованиях нечасто отмечалось клинически значимое удлинение интервала QT (интервал QT с коррекцией по формуле Фридериция [QTcF] >500 мс у пациентов с исходным показателем QTcF <500 мс) у пациентов, получавших оланзапин, на фоне отсутствия значимых различий с плацебо по частоте возникновения нежелательных явлений со стороны сердца. Однако, так же как и при применении других антипсихотических средств, рекомендуется соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с препаратами, способными удлинять интервал QT, особенно у пациентов пожилого возраста, с врожденным удлинением интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией и гипомагниемией.

Тромбоэмболия

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

Общая активность в отношении ЦНС

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина с другими средствами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин проявляет антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов *in vitro*, он может блокировать эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судорожный синдром

Оланзапин следует с осторожностью назначать пациентам с судорогами в анамнезе или наличием факторов, снижающих порог судорожной готовности. У таких пациентов при лечении оланзапином судорожные припадки наблюдались редко.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях лечение оланзапином достоверно реже сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции, чем применение типичных и иных атипичных нейролептиков. Однако следует учитывать риск поздней дискинезии при длительной терапии нейролептиками. При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется коррекция дозы нейролептика. Следует учитывать, что при переводе на оланзапин симптомы поздней дискинезии могут развиться вследствие одномоментной отмены предшествующей терапии. Со временем интенсивность указанной симптоматики может увеличиться, более того, указанные симптомы могут развиться и после прекращения терапии.

Постуральная гипотензия

Постуральная гипотензия нечасто наблюдалась в клинических исследованиях оланзапина у пожилых. Так же как и при применении других антипсихотических средств, в случае применения оланзапина у пациентов старше 65 лет рекомендуется периодически осуществлять контроль артериального давления.

Развитие риска внезапной смерти

Опыт клинического применения любых нейролептиков, включая оланзапин, выявил сходное, зависящее от дозы двукратное увеличение риска возникновения смерти вследствие острой сердечной недостаточности по сравнению со случаями смерти вследствие острой сердечной недостаточности у пациентов, не применявших нейролептики.

Дети и подростки до 18 лет

Оланзапин не рекомендуется к применению у детей и подростков до 18 лет в связи с отсутствием достаточных данных по эффективности и безопасности. В краткосрочных исследованиях, которые проводились у подростков 13–17 лет, было отмечено более значительное увеличение массы тела и изменение концентрации липидов и пролактина, чем в аналогичных исследованиях у взрослых.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения следует с осторожностью заниматься видами деятельности, связанными с необходимостью концентрации внимания и высокой скоростью психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг.

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 или 56 таблеток в банку для лекарственных средств из пластика, укупоренную крышкой полимерной.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или стерильным ватным шариком медицинским.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/предприятие, принимающее претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Директор по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Н.М. Фальковская