МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002098-200618
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Оланзапин-ТЛ

**Регистрационный номер:** ЛП-002098

**Торговое наименование:** Оланзапин-ТЛ

**Международное непатентованное наименование:** оланзапин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Состав

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

| *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:** 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 5-$HT_{2A/2C}$-, 5-$HT_3$-, 5-

$HT_6$-; дофаминовым $D_1$-, $D_2$-, $D_3$-, $D_4$-, $D_5$-; мускариновым $M_{1-5}$-; адренергическим $\alpha_1$- и гистаминовым $H_1$-рецепторам. В экспериментах на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5-НТ-, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении к серотониновым 5-$HT_2$-рецепторам по сравнению с дофаминовыми $D_2$-рецепторами. По данным электрофизиологических исследований, оланзапин селективно снижает активность 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). 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 ч. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 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 $\alpha_1$-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 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).

*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).

*Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек (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. В исследованиях было показано, что приблизительно 57 % радиоактивно меченного оланзапина обнаруживается в моче, главным образом в виде метаболитов.

*Курящие пациенты*

У курящих пациентов с нарушением функции печени 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.

**Показания к применению**

*Взрослые:*

- Лечение шизофрении.
- Поддерживающая и длительная терапия у 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.

**Противопоказания**

- Гиперчувствительность к компонентам 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 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 у 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 составляет 10 мг 1 раз в сутки.

*Маниакальный эпизод*

Начальная доза 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.

*Предотвращение рецидивов биполярного расстройства*

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам, получавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, для предотвращения рецидивов следует продолжать терапию в той же дозе. При развитии нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода следует продолжать терапию оланзапином (с коррекцией дозы в случае необходимости) на фоне дополнительной терапии для лечения симптомов расстройства настроения в соответствии с клиническими показаниями.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода и предотвращении рецидивов биполярного расстройства суточная доза может быть скорректирована в диапазоне от 5 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 независимо 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 назначается, но ее применение должно быть рассмотрено у пациентов в возрасте 65 лет и старше при наличии клинических показаний.

*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 умеренной степени тяжести (цирроз, класс А или В по классификации Чайлд–Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, при необходимости дозу следует увеличивать с осторожностью.

*Курящие пациенты*

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

**Побочное действие**

*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 концентрации печеночных аминотрансфераз, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение концентрации щелочной фосфатазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинфосфокиназы, повышение концентрации мочевой кислоты, отеки.

В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные реакции и отклонения лабораторных показателей, выявленные в клинических исследованиях и по данным спонтанных сообщений. В каждой частотной категории нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени их серьезности.

Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме оланзапина, приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: 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<br>Лейкопения[10]<br>Нейтропения[10] | | Тромбоцитопения[11] | |
| *Нарушения со стороны иммунной системы* | | | | |
| | | Гиперчувствительность[11] | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *Нарушения со стороны обмена веществ и питания* | | | | |
| Повышение массы тела[1] | Повышение концентрации холестерина[2, 3]<br>Повышение концентрации глюкозы[4]<br>Повышение концентрации триглицеридов[2, 5]<br>Глюкозурия<br>Повышение аппетита | Развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом[11] | Гипотермия[1, 2] | |
| *Нарушения со стороны нервной системы* | | | | |
| Сонливость | Головокружение<br>Акатизия[6]<br>Паркинсонизм[6]<br>Дискинезия[6] | Судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог[11]<br>Дистония (включая окулогирный криз)[11]<br>Поздняя дискинезия[11]<br>Амнезия[9]<br>Дизартрия<br>Синдром беспокойных ног | Злокачественный нейролептический синдром[12]<br>Симптомы отмены[7, 12] | |
| *Нарушения со стороны сердца* | | | | |
| | | Брадикардия | Желудочков | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Увеличение интервала QTc | ая 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, органов грудной клетки и средостения* | | | | |
| | | Носовое кровотечение[9] | | |
| *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* | | | | |
| | Слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту | Вздутие живота[9] | Панкреатит[11] | |
| *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* | | | | |
| | Преходящее повышение активности печеночных аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ), | | Гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный)[11] | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | особенно в ранний период лечения | | | |
| *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* | | | | |
| | Сыпь | Реакции фоточувствительности<br>Алопеция | | Лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) |
| *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* | | | | |
| | Артралгия[9] | | Рабдомиолиз[11] | |
| *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* | | | | |
| | | Недержание мочи, задержка мочеиспускания<br>Задержка начала мочеиспускания[11] | | |
| *Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения* | | | | |
| | | | | Синдром отмены у новорожденных |
| *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы* | | | | |
| | Эректильная дисфункция у мужчин<br>Снижение либидо у мужчин и | Аменорея<br>Увеличение молочных желез<br>Галакторея у женщин | Приапизм[12] | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | женщин | Гинекомастия/увеличение молочных желез у мужчин | | |
| *Общие расстройства и нарушения в месте введения* | | | | |
| | Астения<br>Утомляемость<br>Отек<br>Лихорадка[10] | | | |
| *Лабораторные и инструментальные данные* | | | | |
| Повышение концентрации пролактина в плазме[8] | Повышение концентрации щелочной фосфатазы[10]<br>Повышение концентрации креатинфосфокиназы[11]<br>Повышение концентрации гамма-глутамилтрансферазы[10]<br>Повышение концентрации мочевой кислоты [10] | Повышение концентрации общего билирубина | | |

[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, липопротеидов низкой плотности, 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 во время клинических исследований оланзапина.

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

[11] Нежелательное явление, выявленное при пострегистрационном наблюдении применения оланзапина.

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

***Долгосрочная экспозиция (не менее 48 недель)***

Количество пациентов, у которых отмечались нежелательные клинически значимые изменения массы тела, концентрации глюкозы, общего холестерина/липопротеидов низкой плотности/липопротеидов высокой плотности или триглицеридов, со временем увеличивалось. 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.

**Передозировка**

*Симптомы*

Очень частыми (>10 %) при передозировке оланзапином являются тахикардия, психомоторное возбуждение/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные расстройства, нарушения сознания различной степени тяжести (от седативного эффекта до комы).

Другие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включают делирий, судороги, кому, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирацию, повышение или снижение артериального давления, сердечные аритмии (<2 % случаев передозировки), остановку сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) – 2000 мг оланзапина.

*Лечение*

Специфического антидота не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Необходимо провести промывание желудка, прием активированного угля (снижает биодоступность оланзапина до 50–60 %).

Следует обеспечить симптоматическое лечение и контроль жизненно важных функций организма, включая лечение артериальной гипотензии и сосудистого коллапса, поддержание функции дыхания. Не следует применять эпинефрин, дофамин и другие симпатомиметики, которые являются агонистами β-адренорецепторов, так как стимуляция этих рецепторов может усугублять 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 взаимодействия, оказывающие влияние на оланзапин***

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

*Индукция 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, так как некоторые случаи требуют повышения дозы препарата.

*Ингибирование изофермента CYP1A2*

Флувоксамин – специфический ингибитор CYP1A2 – значительно ингибирует метаболизм 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. В начале применения препаратов, относящихся к ингибиторам изофермента CYP1A2, следует рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина.

***Снижение биодоступности***

Активированный уголь снижает биодоступность 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), однократные дозы антацидов (алюминий- и магнийсодержащих) или циметидин не оказывали значимого влияния на фармакокинетику оланзапина.

***Способность оланзапина влиять на другие лекарственные препараты***

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 препаратов: трициклических антидепрессантов (метаболизируемых в основном с участием изофермента CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и CYP2C19).

Оланзапин не вступал во взаимодействие с литием или бипериденом.

Терапевтический мониторинг содержания вальпроевой кислоты в плазме крови показал, что при одновременном применении с оланзапином изменений доз вальпроевой кислоты не требуется.

***Общая активность центральной нервной системы***

Следует соблюдать осторожность при применении оланзапина у пациентов, употребляющих алкоголь или получающих лекарственные препараты, которые вызывают угнетение центральной нервной системы (ЦНС).

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

***Интервал $QT_c$***

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина с препаратами, способными удлинять интервал $QT_c$.

**Особые указания**

Клиническое улучшение при лечении антипсихотическими препаратами 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 старше 65 лет, дисфагию, седацию, недостаточное питание и обезвоживание, наличие патологии легких (например, пневмонии 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 3 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 более 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 разрешению исследователя.

*Злокачественный нейролептический синдром*

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. 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 концентрации 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*

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, 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 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, 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*

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; 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 с вальпроевой кислотой.

*Прекращение терапии*

При резком прекращении приема оланзапина в редких случаях (≥0,01 % и <0,1 %) были зарегистрированы острые симптомы, например, потливость, бессонница, тремор, тревожность, тошнота или рвота.

*Интервал QT*

В клинических исследованиях клинически значимое удлинение интервала $QT_c$ (коррекция QT по формуле Фридерика [$QT_cF$] >500 мс] в любой момент времени после начала лечения при исходном $QT_cF$ <500 мс) встречалось нечасто (0,1–1,0 %) 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 $QT_c$, особенно у пациентов пожилого возраста с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией и гипомагниемией.

*Тромбоэмболия*

Нечасто (≥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 ЦНС*

С учетом 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 1 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 постмаркетинговых 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. В исследованиях с участием пациентов в возрасте 13–17 лет выявлены различные нежелательные реакции, включая прирост массы тела, изменения метаболических показателей и повышение концентрации пролактина.

*Лактоза*

Таблетки препарата Оланзапин-ТЛ 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 и механизмами**

Исследований влияния препарата 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, 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

Зам. директора по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Е.К. Кулаева