МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-001265-200417
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Оланзапин-Тева

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Оланзапин-Тева

Международное непатентованное наименование: оланзапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

В 1 таблетке содержится**:** *активное вещество* оланзапин 5,00/10,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат 72,50/145,00 мг; гипролоза 3,00/6,00 мг; кросповидон (тип А) 5,00/10,00 мг; просолв 50 (целлюлоза микрокристаллическая 98% 3,92/7,84 мг, кремния диоксид коллоидный 2% 0,08/0,16 мг); просолв 90 (целлюлоза микрокристаллическая 98% 9,80/19,60 мг, кремния диоксид коллоидный 2% 0,20/0,40 мг), магния стеарат 0,50/1,00 мг; *оболочка Опадрай II белый Y-22-7719:* титана диоксид (Е 171) 1,5000/3,0000 мг; полидекстроза 1,2000/2,4000 мг; гипромеллоза 3сР 0,9000/1,8000 мг; гипромеллоза 6сР 0,7715/1,5430 мг; гипромеллоза 50сР 0,1285/0,2570 мг; триацетин 0,3750/0,7500 мг; макрогол-8000 0,1250/0,2500 мг.

Описание

Таблетки 5 мг. Белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На одной из сторон - гравировка «OL 5». На поперечном разрезе ядро желтого цвета.

Таблетки 10 мг. Белые круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. На одной из сторон - гравировка «OL 10». На поперечном разрезе ядро желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик).

Код АТХ: N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакодинамические эффекты

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 (Ki <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_i-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.

In vitro оланзапин проявлял большую аффинность по отношению к 5-HT_2-серотониновым, нежели D_2-дофаминовым рецепторам, и большую 5- HT_2,- нежели D_2-активность на моделях *in vivo*. В электрофизиологических исследованиях показано, что оланзапин селективно снижал активность мезолимбических (А10) дофаминергических нейронов, мало влияя, при этом, на стриарные (А9) пути, вовлеченные в двигательные функции. Оланзапин снижал условное избегание (в тесте па антипсихотическую активность) в дозах, ниже тех, что вызывают каталепсию (эффект, свидетельствующий о двигательных нежелательных реакциях). В отличие от некоторых других антипсихотических средств, оланзапин повышает ответ в «анксиолитическом» тесте.

В исследовании у здоровых добровольцев с однократным приемом (10 мг) с последующим проведением позитронно-эмиссионной томографии оланзапин больше связывался с 5-HT_{2A}, нежели D_2-рецепторами. Кроме того, по результатам исследования у пациентов с шизофренией с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии установлено, что у пациентов, ответивших на оланзапин, отмечалась низкая связь со стриарными D_2-рецепторами по сравнению с другими.

Клинические эффекты

В двух из двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях и в двух из трех сравнительных клинических исследованиях 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-Асберга для оценки депрессии 16,6) при проведении проспективного вторичного анализа изменений в счете 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 трех недель у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом при биполярном расстройстве было более эффективным в уменьшении выраженности маниакальных проявлений по сравнению с плацебо и вальпроатом семинатрия (дивалпроекс). Также оланзапин показал сопоставимую с галоперидолом эффективность по доле пациентов, достигших симптоматической ремиссии в отношении мании и депрессии на 6 и 12 неделях применения. Применение оланзапина в дозе 10 мг в составе комбинированной терапии в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислоты в течение, по меньшей мере, двух недель приводило к большему уменьшению выраженности проявлений мании, чем монотерапия препаратами лития или вальпроевой кислоты после шести 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 пли плацебо, было показано статистически значимое превосходство оланзапина над плацебо в отношении достижения первичной конечной точки - рецидива биполярного расстройства. Было также показано преимущество применения оланзапина над плацебо в отношении предупреждения как маниакальных, так и депрессивных эпизодов.

В другом 12-месячном клиническом исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии па 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 кислоты в отношении отсрочивания 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 типа (в течение 3 недель), у менее, чем 200 субъектов. Оланзапин применялся в гибком режиме дозирования (от 2,5 до 20 мг в сутки). На фоне терапии оланзапином у подростков отмечалось более выраженное увеличение массы тела по сравнению со взрослыми. Изменения содержания общего холестерина, холестерина 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

Абсорбция. После приема внутрь оланзапин хорошо всасывается, его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 ч. Пища не влияет на абсорбцию. Абсолютную биодоступность при приеме внутрь в сравнении с внутривенным введением не определяли.

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

Биотрансформация. 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 *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным соединением - оланзапином.

Выведение. После приема внутрь средний терминальный период полувыведения оланзапина у здоровых добровольцев зависит от возраста и пола.

У здоровых пожилых (65 лет и старше), по сравнению с непожилыми субъектами, увеличивался средний период полувыведения (51,8 против 33,8 ч) и снижался клиренс (17,5 против 18,2 л/ч). Фармакокинетическая вариабельность у пожилых соответствовала диапазону непожилых. У 44 пациентов с шизофренией старше 65 лет применение оланзапина в дозах 5-20 мг/сут не приводило к отличиям в профиле нежелательных

явлений.

Средний период полувыведения у женщин по сравнению с мужчинами несколько увеличен (36,7 против 32,3 ч), а клиренс снижен (18,9 против 27,3 л/ч). Однако профиль безопасности оланзапина 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 периоде полувыведения (37,7 против 32,4 ч) или клиренсе (21,2 против 25 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 легкой печеночной недостаточностью увеличивался средний период полувыведения (39,3) и снижался клиренс (18 л/ч) аналогично некурящим здоровым субъектам (48,8 ч и 14,1 л/ч соответственно).

У некурящих, по сравнению с курящими (мужчины и женщины), средний период полувыведения увеличивался (38,6 против 30,4 ч), а клиренс снижался (18,6 против 27,7 л/ч).

Плазменный клиренс оланзапина ниже у пожилых, по сравнению с более молодыми лицами; у мужчин, по сравнению с женщинами; и у некурящих по сравнению с курящими. Однако вклад возраста, пола и курения в клиренс и период полувыведения оланзапина по сравнению с общей межиндивидуальной вариабельностью небольшой.

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 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 повышению средней экспозиции, отмеченной у подростков.

Показания к применению

Взрослые

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

Оланзапин эффективен для поддержания клинического улучшения в рамках продолжающейся терапии пациентов с шизофренией, ответивших на исходное лечение.

Оланзапин показан для лечения маниакального эпизода от средней до тяжелой степени.

Оланзапин показан для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых он оказался эффективен при лечении маниакальной фазы (см. раздел «***Фармакодинамика***»).

Терапевтически резистентная депрессия. В комбинации с флуоксетином оланзапин показан для лечения терапевтически резистентной депрессии у взрослых пациентов (большие депрессивные эпизоды при наличии в анамнезе неэффективного применения двух антидепрессантов по дозе и продолжительности курса терапии, адекватных данному эпизоду).

Оланзапин в монотерапии не показан для лечения терапевтически резистентной депрессии.

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

Адекватные и строго контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Пациенток следует предупредить о необходимости уведомления лечащего врача о наступлении беременности или желании забеременеть в ходе лечения олазапином. Тем не менее, вследствие ограниченности опыта применения у человека, оланзапин следует применять во время беременности, лишь если потенциальная польза превосходит возможный риск для плода.

Новорожденные, матери которых принимали оланзапин в течение третьего триместра беременности, подвержены риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и (или) симптомы отмены, которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось об ажитации, мышечной гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме и нарушении питания. В связи с этим за новорожденными следует установить пристальное наблюдение.

Грудное вскармливание

В исследовании у кормящих здоровых женщин установлено, что оланзапин проникает в грудное молоко. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) в равновесном состоянии,

составляла 1,8% от дозы оланзапина матери (мг/кг). При применении оланзапина пациенткам рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность

Сведения о влиянии на фертильность отсутствуют.

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 (см. раздел «Фармакодинамика»).

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. Если возникает новый маниакальный, смешанный или депрессивный эпизод, терапию оланзапином следует продолжить (при необходимости откорректировав дозу), прибегнув к дополнительной терапии для лечения нарушения настроения в соответствии с клинической необходимостью.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода и предотвращении рецидива биполярного расстройства допускается впоследствии корректировать дозу (в диапазоне 5–20 мг один раз в сутки) на основании индивидуального клинического статуса. Превышение рекомендуемой начальной дозы следует осуществлять только после надлежащей клинической переоценки и должно, в целом, происходить с интервалами не менее чем 24 ч. Оланзапин допускается принимать вне зависимости от приема пищи, поскольку пища не влияет на абсорбцию. При отмене оланзапина дозу следует снижать постепенно.

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 и флуоксетина в дозе 25–30 мг. При применении препарата необходимо регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.

Особые группы

Пожилые пациенты

Меньшая начальная доза (5 мг/сут), как правило, не показана, однако ее следует

рассмотреть у пациентов 65 лет и старше, если того требует клиническое состояние (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с почечной и (или) печеночной недостаточностью

Таким пациентам следует рассмотреть назначение меньшей начальной дозы (5 мг). При печеночной недостаточности средней степени (цирроз, классы А или В по Чайлд-Пью), начальная доза должна составлять 5 мг, которую повышают с осторожностью.

Курение

По сравнению с курящими, изменение начальной дозы или диапазона доз у некурящих не требуется. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, при необходимости следует рассмотреть необходимость увеличения дозы (см. раздел «**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**»).

При наличии более одного фактора, способного замедлить метаболизм (женский пол, пожилой возраст, некурящее лицо), следует рассмотреть возможность снижения дозы. При необходимости повышения дозы осуществлять его у таких пациентов следует с осторожностью.

См. разделы «**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**» и «***Фармакокинетика***».

Дети

Оланзапин не рекомендован для применения у детей и подростков младше 18 лет вследствие ограниченности данных по безопасности и эффективности. В краткосрочных исследованиях у подростков, по сравнению со взрослыми, прибавка массы тела, липидные и пролактиновые нарушения были более выражены (см. разделы «**Особые указания**», «**Побочное действие**», «***Фармакодинамика***» и «***Фармакокинетика***»).

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Взрослые

Наиболее частыми (отмеченные у ≥1 % пациентов) нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина в клинических исследованиях, были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов (см. раздел «**Особые указания**»), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейропения (См. раздел «**Особые указания**»), дискинезия, ортостатическая гипотензия. антихолинергические эффекты, транзиторное бессимптомное повышение активности печеночных аминотрансфераз (см. раздел «**Особые указания**»), сыпь, астения, усталость,

лихорадка, артралгия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности γ-глутамилтрансферазы, гиперурикемия, повышение активности креатинфосфокиназы и отеки.

Табличный перечень нежелательных реакций

В приведенной 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. Используются следующие категории частоты: Очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 до <1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно определить, основываясь на имеющихся данных).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестна
Со стороны крови и лимфатической системы				
	Эозинофилия Лейкопения[10] Нейтропения[10]		Тромбоцитопения [11]	
Со стороны иммунной системы				
		Гиперчувствительность[11]		
Со стороны обмена веществ и питания				
Повышение массы тела[1]	Повышение концентрации холестерина[2, 3] Повышение концентрации глюкозы[4] Повышение концентрации триглицеридов [2, 5] Глюкозурия Повышение аппетита	Развитие или обострение сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом или комой, включая несколько летальных случаев[11] (см. раздел «**Особые указания**»)	Гипотермия[12]	
Со стороны нервной системы				

Сонливость	Головокружение Акатизия[6] Паркинсонизм[6] Дискинезия[6]	Судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог[11] Дистония (включая окулогирный криз) [11] Поздняя дискинезия[11] Амнезия[9] Дизартрия	Злокачественный нейролептический синдром (см. раздел «**Особые указания**»)[12] Симптомы отмены [7, 12]	
Со стороны сердца				
		Брадикардия Удлинение интервала QTc (см. раздел «**Особые указания**»)	Желудочковая тахикардия/ фибрилляция желудочков, внезапная смерть (см. раздел «**Особые указания**»)[11]	
Со стороны сосудов				
Ортостатическая гипотензия [10]		Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен) (см. раздел «**Особые указания**»)		
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
		Носовое кровотечение [9]		
Со стороны желудочно-кишечного тракта				

	Легкие, преходящие антихолинергические эффекты, включая запор и сухость во рту	Вздутие живота[9]	Панкреатит[11]	
Со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Преходящее бессимптомное повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения (см. раздел «**Особые указания**»)		Гепатит (включая печеночно-клеточное, холестатическое и смешанное поражение печени)[11]	
Со стороны кожи и подкожных тканей				
	Сыпь	Реакция фоточувствительности Алопеция		Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями
Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани				
	Артралгия[9]		Рабдомиолиз[11]	
Со стороны почек и мочевыводящих путей				
	Недержание мочи, задержка мочи Задержка начала мочеиспускания [11]			

Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния				
				Синдром отмены у новорожденных (см. раздел «**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**»)
Со стороны половых органов и молочной железы				
	Эректильная дисфункция у мужчин Снижение либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия/ увеличение груди у мужчин	Приапизм[12]	
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
	Астения Усталость Отек Лихорадка[10]			
Лабораторные данные				
Увеличение концентрации пролактина в плазме [8]	Повышение активности щелочной фосфатазы [10] Повышение активности креатинфосфокиназы [11]	Повышение концентрации общего билирубина		

	Повышение активности γ-глутамилтрансферазы[10] Гиперурикемия[10]			

[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 ≥7% от исходного значения наблюдалось *очень часто* (22,2%), ≥15% *часто* (4,2%) и ≥25 % *нечасто* (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 натощак (холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛППП), триглицеридов) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

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

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

[5] *Часто* наблюдаюсь увеличение концентрации триглицеридов натощак от нормальных значений (< 1,69 ммоль/л) до повышенных (≥ 2,26 ммоль/л). Изменение 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, листония 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 превышала верхнюю границу нормы у приблизительно 30% па циентов с нормальными исходными показателями пролактина. У большинства таких пациентов повышение концентрации пролактина было легким, и не превышаю 2 верхние границы нормы.

[9] Нежелательное явление, выявленное в клинических исследованиях в Интегральной базе данных оланзапина.

[10] Согласно значениям в клинических исследованиях в Интегральной базе данных оланзапина.

[11] Нежелательное явление, выявленное при пострегистрационном наблюдении, частота установлена с использованием Интегральной базе данных оланзапина.

[12] Нежелательное явление, выявленное при пострегистрационном наблюдении, частота установлена с верхней границей 95 %-ного доверительного интервала с использованием интегральной базе данных оланзапина.

Долгосрочная экспозиция (по меньшей мере, 48 недель)

Доля пациентов, у которых отмечались нежелательные клинически значимые изменения массы тела, содержания глюкозы, общего/ЛПНП/ЛПВП холестерина или триглицеридов со временем увеличивалась. У взрослых пациентов, прошедших 9–12-месячный курс терапии, скорость повышения средней концентрации глюкозы в крови снижалась спустя 6 месяцев.

Дополнительные сведения об особых группах пациентов

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином в сравнении с плацебо приводила к повышенной частоте летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций (см. также раздел «**Особые указания**»).

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 % случаях приводила к нейтропении. Потенциальным причинным фактором может служить высокая плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Применение оланзапина с литием или вальпроевой кислотой приводило к повышенной частоте (≥ 10%) тремора, сухости во рту, повышенному аппетиту и увеличению массы тела. Кроме того, часто сообщалось о расстройстве речи. При комбинированной терапии оланзапином и литием или вальпроатом семинатрия, увеличение массы тела ≥ 7% от исходной массы тела наблюдалось у 17,4% пациентов в рамках непродолжительного курса лечения (до 6 недель). Долгосрочная терапия оланзапином (до 12 месяцев) в целях профилактики рецидива у пациентов с биполярным расстройством приводило к повышению ≥ 7% от исходной массы тела 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, не проводились, данные, полученные в исследованиях у подростков, сопоставлялись с результатами исследований у взрослых.

В представленной таблице обобщены нежелательные реакции, отмеченные у подростков (в возрасте 13-17 лет) с большей, по сравнению со взрослыми, частотой или нежелательные реакции, выявленные лишь у подростков в рамках краткосрочных клинических исследований. Клинически значимое увеличение массы тела (≥ 7%), вероятно, возникает чаще у подростков, чем у взрослых (при сопоставимых экспозициях). Величина прибавки массы тела и доля подростков с клинически значимым увеличением массы тела выше при долгосрочных экспозициях (по меньшей мере, 24 недели), чем при краткосрочных.

В каждой частотной категории нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени их серьезности. Используются следующие категории частоты: *очень часто* (≥ 1 /10), *часто* (≥ 1 /100 до < 1 /10).

Со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: увеличение массы тела[13], повышение концентрации триглицеридов[14], повышенный аппетит. *Часто*: повышение концентрации холестерина[13].

Со стороны нервной системы

Очень часто: седация (включая гиперсомнию, вялость, сонливость).

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: сухость во рту.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ/АСТ, см. раздел «**Особые указания**»).

Лабораторные данные

Очень часто: снижение концентрации общего билирубина, повышение активности ГГТ, повышение плазменной концентрации пролактина[16]

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

[14] *Часто* наблюдалось увеличение концентрации триглицеридов натощак от нормальных значений (< 1,016 ммоль/л) до повышенных (≥ 1,467 ммоль/л) и изменение концентрации триглицеридов натощак от пограничных показателей (≥ 1,016 - < 1,467 ммоль/л)[5] до повышенных (≥ 1,467 ммоль/л) было *очень частым*.

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

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

Передозировка

Признаки и симптомы

Очень частыми (частота ≥ 10%) симптомами при передозировке оланзапина являются тахикардия, ажитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и снижение сознания разной степени тяжести (от седации до комы).

Прочие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали: делирий, судороги, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирацию, артериальную гипертензию или гипотензию, 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.

Медицинская помощь при передозировке

Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Показаны стандартные при передозировке процедуры, например,

промывание желудка, прием активированного угля. Одновременный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50-60%.

Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль жизненно важных функций организма, включая коррекцию артериальной гипотензии, нарушения кровообращения и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие адреномиметики, которые являются агонистами β-адренорецепторов, поскольку стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию. В целях выявления возможных аритмий следует проводить мониторинг сердечно-сосудистой деятельности. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны продолжаться до полного выздоровления пациента.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Изучение лекарственных взаимодействий проводилось исключительно у взрослых.

Потенциальные взаимодействия, влияющие на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, вещества, способные избирательно индуцировать или ингибировать этот изофермент, могут изменять фармакокинетику оланзапина.

Индукция изофермента CYPIA2

Курение и карбамазепин способны индуцировать метаболизм оланзапина, что может приводить к снижению концентрации последнего. Отмечалось повышение клиренса оланзапина от легкой до умеренной степени. Клинические последствия, вероятно, ограничены, однако рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение с повышением дозы при необходимости (см. раздел «**Способ применения и дозы**»).

Ингибирование изофермента CYPIA2

Показано, что флувоксамин, специфичный ингибитор изофермента CYP1A2, существенно ингибирует метаболизм оланзапина. Среднее повышение C_{max} оланзапина после применения флувоксамина составляет 54% у некурящих женщин и 77% у курящих мужчин. Среднее повышение AUC составило 52 и 108%, соответственно. Пациентам, применяющим флувоксамин или иные ингибиторы изофермента CYP1A2, такие как ципрофлоксацин, следует назначать меньшую дозу оланзапина. При терапии ингибитором изофермента CYP1A2 следует рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина.

Сниженная биодоступность

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина, принятого внутрь, на 50-60%, поэтому его следует применять за 2 часа до или после приема оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор изофермента CYP2D6), однократные дозы антацидов (алюминий-, магнийсодержащие) и циметидин не оказывают значимого влияния па фармакокинетику оланзапина.

Способность оланзапина влиять на другие лекарственные препараты

Оланзапин может блокировать эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Оланзапин не ингибирует основные изоферменты цитохрома Р450 *in vitro* (например, 1А2, 2D6, 2С9, 2С19, 3А4). Таким образом, определенные взаимодействия не ожидаются, что подтвердилось результатами *in vivo* исследований, в которых не отмечалось ингибирования метаболизма следующих фармацевтических субстанций: трициклического антидепрессанта (представляющего преимущественно CYP2D6-путь), варфарина (CYP2C19), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и 2С19).

Оланзапин не вступал во взаимодействие с литием и бипериденом.

Терапевтический мониторинг плазменной концентрации вальпроевой кислоты не показал, что после начала сопутствующего применения оланзапина необходима коррекция дозы последней.

Общая активность ЦНС

Следует соблюдать осторожность у пациентов, потребляющих алкоголь или принимающих лекарственные препараты, угнетающие центральную нервную систему.

Одновременное применение оланзапина с противопаркинсоническими лекарственными препаратами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется (см. раздел «**Особые указания**»).

Интервал QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Улучшение клинического состояния пациента при антипсихотической терапии может занимать от нескольких дней до нескольких недель; этот период требует тщательного наблюдения за пациентом.

Суицид

Пациентам с шизофренией и биполярным расстройством 1 типа свойственна склонность к совершению суицида, в связи с этим на фоне проведения фармакотерапии требуется тщательное наблюдение за пациентами с высоким риском его совершения. В целях

снижения риска развития передозировки следует выписывать минимальное количество препарата, достаточное для обеспечения должного лечебного эффекта.

Психоз и (или) поведенческие нарушения, обусловленные деменцией

Оланзапин не разрешен к применению для лечения психоза и (или) поведенческих нарушений, обусловленных деменцией, и не рекомендован к применению у этой группы пациентов вследствие повышенной смертности и риска цереброваскулярных осложнений. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью 6-12 недель) у пожилых пациентов (средний возраст - 78 лет) с психозом и (или) нарушенным поведением, обусловленным деменцией, отмечалось двукратное повышение частоты летальных исходов у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с пациентами из группы плацебо (3,5 против 1,5%, соответственно). Повышенная частота летальных исходов не зависела от дозы оланзапина (средняя суточная доза - 4,4 мг) и продолжительности лечения. Факторами риска, которые могут предрасполагать к повышенной смертности среди этой популяции пациентов, являются: возраст старше 65 лет, дисфагия, седация, недоедание и дегидратация, заболевания легких (например, пневмония, с аспирацией или без таковой) и одновременное применение бензодиазепинов. Однако частота летальных исходов у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с получавшими плацебо, была выше, независимо от этих факторов риска.

Результаты тех же клинических исследований свидетельствуют о цереброваскулярных нежелательных явлениях (ЦВНЯ, например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая летальные исходы. Отмечалось трехкратное увеличение частоты ЦВНЯ у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,3% против 0,4% соответственно). У всех пациентов, получавших оланзапин и плацебо, у которых отмечались цереброваскулярные явления, имелись факторы риска. Факторами риска ЦВНЯ, ассоциированными с лечением оланзапином, являются возраст старше 75 лет и сосудистая/смешанная деменция. Оланзапин не показал эффективность в этих исследованиях.

Болезнь Паркинсона

Применение оланзапина для лечения психозов, обусловленных применением агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона, не рекомендуется. В клинических исследованиях очень часто (и с более высокой частотой, чем в группе плацебо) отмечались ухудшения течения паркинсонических симптомов и галлюцинации (см. раздел «**Побочное действие**»), эффективность оланзапина для купирования психотических симптомов не превышала плацебо. Критериями включения в эти исследования были:

стабильная наименьшая эффективная доза противопаркинсонических лекарственных препаратов (агонист дофаминовых рецепторов) и применение одних и тех же противопаркинсонических лекарственных препаратов и доз на протяжении исследования. Применение оланзапина начинали с 2,5 мг/сут с повышением дозы по усмотрению исследователя до 15 мг/сут.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС - это потенциально летальный симптомокомплекс, обусловленный антипсихотическими лекарственными препаратами. Редкие случаи ЗПС зарегистрированы и при применении оланзапина. Клинические проявления ЗПС: гипертермия, мышечная ригидность, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нестабильный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и аритмии). Дополнительные признаки: увеличение активности креатинфосфокиназы, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. Если у пациента развиваются признаки и симптомы ЗНС или возникает необъяснимая высокая лихорадка без дополнительных проявлений ЗНС, все антипсихотические препараты, включая оланзапин, следует отменить.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто сообщалось о гипергликемии и (или) развитии или обострении сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом или комой, включая несколько летальных случаев (см. раздел «**Побочное действие**»). В некоторых случаях сообщаюсь о предшествующем увеличении массы тела, которое может служить предрасполагающим фактором. Рекомендуется проводить надлежащее клиническое наблюдение в соответствии с действующими руководствами по антипсихотической терапии, например, измерение базовой концентрации глюкозы в крови, спустя 12 недель после начала терапии оланзапином и далее ежегодно. Пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая оланзапин, следует наблюдать на предмет признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а пациентов с сахарным диабетом или факторами риска его развития следует регулярно проверять на предмет снижения контроля гликемии. Следует регулярно проверять массу тела, например, до начала, спустя 4, 8 и 12 недель после начала применения оланзапина и далее ежеквартально.

Липидные нарушения

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного профиля (см. раздел «**Побочное**

действие»). Липидные нарушения следует подвергать соответствующей клинической коррекции, особенно у пациентов с дислипидемиями и пациентов с факторами риска развития липидных нарушений. У пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая оланзапин, следует регулярно проверять липидный профиль в соответствии с действующими руководствами но антипсихотической терапии, например, измерение базового их содержания, спустя 12 недель после начала терапии и далее каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то, что оланзапин проявлял антихолинергическую активность *in vitro*, по результатам клинических исследований соответствующие явления возникали с низкой частотой. Однако клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными состояниями.

Нарушения функции печени

Прием оланзапина часто, особенно на ранних этапах терапии, сопровождался транзиторным, бессимптомным увеличением активности печеночных аминотраисфераз (АСТ и АЛТ). У пациентов с повышением активности АЛТ и (или) АСТ, признаками и симптомами печеночной недостаточности, состояниями, вызывающими снижение функционального резерва печени или применяющих потенциально гепатотоксичные препараты, следует соблюдать осторожность и проводить последующее наблюдение. При постановке диагноза гепатит (включая печеночно-клеточное, холестатическое и смешанное поражение печени) лечение оланзапином следует отменить.

Нейтропения

Оланзапин следует с осторожностью применять у пациентов с низким содержанием лейкоцитов и (или) нейтрофилов вне зависимости от причины; лекарственным угнетением/токсичностью костного мозга в анамнезе, угнетением костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой [или химиотерапией; а также у пациентов с гиперэозинофильными состояниями или миелопролиферативным заболеванием. Нейтропения часто регистрировалась при одновременном применении оланзапина и вальпроевой кислоты (см. раздел «**Побочное действие**»).

Отмена терапии

При резкой отмене оланзапина *редко* ($\geq$ 0,01 и $<$ 0,1%) регистрировались потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях, у пациентов, получавших оланзапин, *нечасто* (0,1-1%) отмечалось клинически значимое удлинение интервала QT (интервал QT с коррекцией Фридериция [QTcF] ≥ 500 мс при исходном показателе, равном QTcF < 500 мс) при отсутствии значимых различий с плацебо по частоте возникновения нежелательных явлений со стороны сердца. Однако подобно другим антипсихотическим средствам, следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина в сочетании с препаратами, способными удлинять интервал QT, особенно у пожилых, пациентов с врожденным удлинением интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией.

Тромбоэмболия

На фоне терапии оланзапином *нечасто* (≥ 0,1 и < 1%) сообщалось о развитии венозной тромбоэмболии. Причинно-следственная связь между применением оланзапина и венозной тромбоэмболии не установлена. Однако учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития венозной тромбоэмболии, необходимо выявить все возможные факторы риска ВТЭ (например, иммобилизацию пациентов), принять необходимые превентивные меры.

Общая активность ЦНС

Учитывая основное влияние оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин проявляет антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов *in vitro*, он может блокировать эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судороги

Оланзапин следует с осторожностью применять у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. При лечении оланзапином нечасто регистрировались судороги. В большинстве случаев сообщалось о судорогах в анамнезе или факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях продолжительностью год и менее лечение оланзапином статистически значимо реже сопровождалось развитием ятрогенной дискинезии. Тем не менее, риск поздней дискинезии возрастает при долгосрочной экспозиции, поэтому при возникновении у пациента, получающего оланзапин, признаков или симптомов поздней дискинезии, следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены оланзапина. После отмены терапии указанные симптомы могут временно ухудшиться или даже вновь

возникнуть.

Постуральная гипотензия

В клинических исследованиях оланзапина у пожилых пациентов нечасто отмечалась постуральная гипотензия. Подобно другим антипсихотическим средствам, у пациентов старше 65 лет рекомендуется периодически контролировать артериальное давление.

Внезапная остановка сердца со смертельным исходом

Согласно пострегистрационному опыту применения оланзапина, зарегистрированы случаи внезапной остановки сердца со смертельным исходом. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании риск предполагаемой внезапной остановки сердца у пациентов, получавших оланзапин, был приблизительно в два раза выше, чем у пациентов, не получавших антипсихотические средства. Риск применения оланзапина в исследовании был сопоставим с риском атипичных антипсихотических средств, включенных в объединенный анализ.

Дети

Оланзапин не рекомендуется применять у детей и подростков. В исследованиях у подростков 13-17 лет отмечались различные нежелательные реакции, включая увеличение массы тела, изменение параметров метаболизма и гиперпролактинемия (см. раздел «**Побочное действие**» и «**Фармакодинамика**»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводились. Поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение, пациентов следует предупреждать об опасности при работе с механизмами, включая транспортные средства.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг.

Дозировка 5 мг. По 7 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ/алюминиевой фольги. 4 или 5 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ/алюминиевой фольги. 3 или 5 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Дозировка 10 мг. По 7 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ/алюминиевой фольги. 1, 4 или 5 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ/алюминиевой фольги. 3 или 5 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не принимать после истечения срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано РУ:

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель: Фармацевтический завод Тева Прайвэт Ко. Лтд.,

ул. Паллаги 13, 4042 Дебрецен, Венгрия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35/36

Представитель фирмы  Крючкова И.Е.