

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Заласта®

Zalasta®

МИНЗДРАВ РОССИИ
АСР-005811/09-310521
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Заласта®

Международное непатентованное или группировочное наименование: оланзапин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка 5 мг/10 мг содержит:

Действующее вещество: оланзапин 5,00 мг/10,00 мг

Вспомогательные вещества: целлактоза [альфа-лактозы моногидрат, целлюлоза], крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат

Описание

Таблетки 5 мг. Круглые слегка двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой 5. Допускаются вкрапления желтого цвета.

Таблетки 10 мг. Круглые слегка двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой 10. Допускаются вкрапления желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик)

Код АТХ: N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным и стабилизирующим настроение средством, обладающим широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено средство ($K_i < 100$ нмоль/л) к серотониновым 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ рецепторам;

дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ рецепторам; мускариновым M₁₋₅ рецепторам; α₁-адрено- и H₁-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 в отношении к 5-HT₂-серотониновым по сравнению с D₂-дофаминовыми рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает активность мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных (двигательных) функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий 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 (10 мг) с последующим проведением позитронно-эмиссионной томографии оланзапин больше связывался с 5-HT_{2A}-серотониновыми, нежели D₂-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 D₂-рецепторами по сравнению с пациентами, ответившими на другие антипсихотические препараты и рисперидон, при этом сопоставимая с пациентами, ответившими на клозапин.

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 3-х 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 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, 2-х недель приводило к большему уменьшению выраженности проявлений мании, чем монотерапия препаратами лития или вальпроевой кислоты 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 над 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 кислоты в отношении времени наступления рецидива биполярного расстройства, определяемого в соответствии с диагностическими (синдромальными) критериями.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь оланзапин хорошо всасывается, его максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается через 5-8 часов. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Абсолютную биодоступность при приеме внутрь в сравнении 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 системы цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксиметил метаболитов. 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 у отдельных групп 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 часа против 33,8 часа) и снижался клиренс (17,5 л/час против 18,2 л/час). Фармакокинетическая вариабельность у добровольцев пожилого возраста соответствовала диапазону лиц более молодого возраста. У 44 пациентов с шизофренией старше 65 лет применение оланзапина в дозах 5-20 мг в сутки не приводило к отличиям в профиле нежелательных явлений.

Пол

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Небольшое исследование влияния нарушения функции печени при приеме оланзапина внутрь (2,5-7,5 мг однократно) у 6 пациентов с клинически значимым циррозом класса А (n = 5) и класса В (n = 1) по классификации Чайлд-Пью выявило незначительное влияние на фармакокинетику: у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести отмечались незначительное увеличение системного клиренса и укорочение $T_{1/2}$ по сравнению с пациентами без нарушения функции печени (n = 3). Среди лиц с циррозом печени было больше курящих (4/6; 67 %), чем среди лиц без нарушения функции печени (0/3; 0 %).

Курение

У курящих лиц с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) увеличивался средний $T_{1/2}$ (39,3 часа) и снижался клиренс (18 л/час) аналогично некурящим здоровым лицам (48,8 часа и 14,1 л/час соответственно). У некурящих пациентов, по сравнению с курящими (мужчины и женщины), средний $T_{1/2}$ удлинялся (38,6 часа против 30,4 часа), а клиренс снижался (18,6 л/час против 27,7 л/час). 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 фармакокинетики оланзапина не установлено.

Показания к применению

Взрослые

- Оланзапин показан для лечения шизофрении.
- Оланзапин эффективен при поддерживающей и длительной терапии у пациентов с шизофренией, у которых наблюдался эффект от лечения на начальном этапе.
- Оланзапин показан для лечения маниакального эпизода умеренной или тяжелой степени тяжести.

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.
- Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.
- Детский возраст до 18 лет.
- Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

Пациенты с низким показателем числа лейкоцитов и/или нейтрофилов или получающие препараты, которые могут вызывать нейтропению; пациенты с угнетением функции костного мозга; одновременный прием с лекарственными препаратами центрального действия, с алкоголем; пациенты с судорогами в анамнезе или подверженные воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования применения оланзапина у беременных женщин не проводились. Пациентки должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения оланзапином им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу. Тем не менее, вследствие недостаточного опыта применения оланзапина при беременности, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери значительно превосходит возможный риск для плода.

Новорожденные, матери которых принимали нейролептики (включая оланзапин) в течение III триместра беременности, подвержены риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и/или симптомы синдрома «отмены», которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось о случаях развития возбуждения, мышечной гипертонии, мышечной гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома, нарушения сосания. В связи с этим новорожденные, чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под медицинским наблюдением.

Период грудного вскармливания

В исследовании было выявлено, что оланзапин проникает в грудное молоко. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) в равновесном состоянии, составляла 1,8 % от дозы оланзапина, получаемой матерью (мг/кг). Пациенткам при применении оланзапина рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность

Сведения о влиянии на фертильность отсутствуют.

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 при монотерапии или 10 мг в сутки в составе комбинированной терапии (с литием или вальпроатом).

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам, получающим 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 предотвращения рецидивов биполярного расстройства суточная доза может быть скорректирована в диапазоне от 5 мг до 20 мг в сутки. Повышение начальной дозы следует осуществлять только после надлежащего клинического обследования. Повышение дозы должно проводиться с интервалами не менее 24 часов. Оланзапин можно назначать вне зависимости от приема пищи, поскольку употребление пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

При прекращении лечения оланзапином дозу препарата следует снижать постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью следует начинать лечение с минимальной дозы (5 мг в сутки). При печеночной недостаточности средней степени

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

Курение

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

При наличии факторов (более одного), 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

Резюме профиля безопасности

Взрослые

Наиболее частыми (отмеченные у $\geq 1\%$ пациентов) нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина в клинических исследованиях, были: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина (ХС), глюкозы и триглицеридов (ТГ) в плазме крови (см. раздел «Особые указания»), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения (см. раздел «Особые указания»), дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзитное бессимптомное повышение активности «печеночных» аминотрансфераз в плазме крови (см. раздел «Особые указания»), кожная сыпь, астения, усталость, лихорадка, артралгия, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности γ -глутамилтрансферазы в плазме крови, гиперурикемия, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови, отеки.

Перечень нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные реакции и лабораторные данные, выявленные в клинических исследованиях и полученные в ходе спонтанных сообщений. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их серьезности. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть определена 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				
Увеличение массы тела ¹	Повышение сывороточной концентрации ХС ^{2,3} Повышение концентрации глюкозы в крови ⁴ Повышение концентрации ТГ в плазме крови ^{2,5} Глюкозурия Повышение аппетита	Развитие или обострение сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или диабетической комой, в том числе с летальным исходом ¹¹ (см. раздел «Особые указания»)	Гипотермия ¹²	-
Нарушения 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	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) (см. раздел «Особые указания») ¹² Синдром «отмены» ^{7,12}	-

		Поздняя дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Заикание ¹¹ Дизартрия Синдром беспокойных ног ¹¹		
Нарушения со стороны сердца				
-	-	Брадикардия Удлинение интервала QTc (см. раздел «Особые указания»)	Желудочковая тахикардия/фиб- рилляция желудочков, внезапная смерть ¹¹ (см. раздел «Особые указания»)	-
Нарушения со стороны сосудов				
Ортостатичес- кая гипотензия ¹⁰	-	Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен) (см. раздел «Особые указания»)	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
-	-	Носовое кровоте- чение ⁹	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
-	Легкие, проходя- щие антихолинер- гические эффекты,	Вздутие живота ⁹ Гиперсалива- ция ¹¹	Панкреатит ¹¹	-

	включая запор и сухость слизистой оболочки полости рта			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
-	Преходящее бес- симптомное повышение сывороточной активности «печеночных» аминотрансфераз (аланинамино- трансфераза [АЛТ], аспартат- аминотрансфе- раза [АСТ]), особенно в ранний период лечения (см. раздел «Особые указания»)	-	Гепатит (включая гепатоцеллюляр- ный, холестатический и смешанный) ¹¹	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
-	Кожная сыпь	Реакция фото- чувствитель- ности Алопеция	-	Лекарственная реакция, сопровождаю- щаяся 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 мочи Задержка начала мочеиспус- кания ¹¹		
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния				
-	-	-	-	Синдром «отмены» у новорожденных (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
-	Эректильная дисфункция Снижение либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия/ увеличение груди у мужчин	Приапизм	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
-	Астения Усталость Отек Лихорадка ¹⁰	-	-	-
Лабораторные и инструментальные данные				
Увеличение концентрации пролактина в плазме крови ⁸	Повышение сывороточной активности щелочной фосфатазы ¹⁰ Повышение	Повышение сывороточной концентрации общего билирубина	-	-

	сывороточной активности КФК ¹¹ Повышение сывороточной активности гамма- глутамилтранс- феразы ¹⁰ Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови ¹⁰			
--	--	--	--	--

¹ У всех групп пациентов, независимо от исходного индекса массы тела, наблюдалось клинически значимое увеличение массы тела. После краткосрочного курса терапии (средняя продолжительность 47 дней) увеличение массы тела на 7 % и более от исходного значения наблюдалось очень часто (22,2 %), на 15 % и более – часто (4,2 %) и на 25 % и более – нечасто (0,8 %). У пациентов, получающих длительное лечение (не менее 48 недель), повышение на $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ было очень частым (64,4 %, 31,7 % и 12,3 % соответственно).

² Среднее повышение сывороточной концентрации липидов натошак (общего ХС, липопротеидов низкой плотности [ЛПНП], ТГ) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

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

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

⁵ Часто наблюдалось увеличение сывороточной концентрации ТГ натошак от нормальных значений ($< 1,69$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л). Изменение сывороточной концентрации ТГ натошак от пограничных показателей (от $\geq 1,69$ до $< 2,26$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ 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 повышенное потоотделение, 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 нормальным исходным показателем сывороточной концентрации пролактина. У большинства таких пациентов повышение сывороточной концентрации пролактина было умеренным и не превышало верхние границы нормы более чем в 2 раза.

⁹ Нежелательные явления, зарегистрированные во время клинических исследований оланзапина.

¹⁰ Нежелательные явления, зарегистрированные во время клинических исследований оланзапина и оцененные по фактическому значению.

¹¹ Нежелательные явления, выявленные при пострегистрационном наблюдении. Частота установлена с использованием интегрированной базы данных оланзапина.

¹² Нежелательные явления, выявленные при пострегистрационном наблюдении. Частота установлена с верхней границей 95 % доверительного интервала с использованием интегрированной базы данных оланзапина.

Длительная терапия (не менее 48 недель)

Количество пациентов, у которых отмечалось увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы в крови, общего ХС/ЛПНП/липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) или ТГ в плазме крови, с течением времени увеличивалось. У взрослых пациентов, которые закончили 9-12 месячный курс терапии, скорость повышения концентрации глюкозы в крови замедлялась примерно через 6 месяцев.

Особые группы 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 (см. также раздел «Особые указания»). Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с 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 с участием пациентов с психозом, индуцированным лекарственными препаратами (агонистами дофаминовых рецепторов), на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных явлений была выше на фоне применения оланзапина, чем в группе плацебо.

В одном из клинических исследований у пациентов с биполярной манией комбинированная терапия вальпроевой кислотой и оланзапином в 4,1 % случаях приводила к нейтропении. Возможная причина нейтропении – высокая плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Применение оланзапина одновременно с препаратами лития или вальпроевой кислотой приводило к увеличению частоты развития ($\geq 10\%$) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышенному аппетиту и повышению массы тела. Кроме того, часто сообщалось о расстройстве речи. При комбинированной терапии оланзапином и литием или комплексом вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в соотношении 1:1 увеличение массы тела $\geq 7\%$ от исходной массы тела 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 $\geq 7\%$ от исходной массы тела у 39,9 % пациентов.

Передозировка

Симптомы: очень частыми симптомами ($\geq 10\%$) при передозировке оланзапина являются тахикардия, агитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и снижение сознания разной степени тяжести (от седации до комы).

Другие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали делирий, судороги, ЗНС, 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.

Лечение: 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 бета-адренорецепторов, поскольку стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию. Необходимо обеспечить контроль сердечно-сосудистых показателей для выявления возможных аритмий. Тщательное наблюдение за состоянием пациента необходимо до полного его выздоровления.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Потенциальные взаимодействия, оказывающие влияние на оланзапин

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

Индукция изофермента CYP1A2

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

Ингибирование изофермента CYP1A2

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

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 на фармакокинетику оланзапина.

Способность оланзапина влиять на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Оланзапин может подавлять эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP450 в условиях *in vitro* (например, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). Согласно результатам исследований *in vivo* не ожидается особого взаимодействия с оланзапином следующих препаратов: трициклических антидепрессантов (метаболизируемых в основном с участием изофермента CYP2D6), варфарина (CYP2C19), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и CYP2C19).

Оланзапин не вступает во взаимодействие с литием и бипериденом.

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

Общая активность центральной нервной системы (ЦНС)

Следует соблюдать осторожность у пациентов, потребляющих алкоголь или принимающих лекарственные препараты, угнетающие ЦНС.

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

Интервал QTc

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

Особые указания

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

Психоз и/или нарушения поведения, обусловленные деменцией

Оланзапин не показан пациентам с психозом и/или поведенческими нарушениями, обусловленными деменцией, ввиду повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью 6-12 недель) у пациентов пожилого возраста (средний возраст 78 лет) с психозом и/или поведенческим нарушением, 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 развития летальных исходов не зависела от дозы оланзапина (средняя суточная доза составляла 4,4 мг) и продолжительности 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, пневмония с аспирацией или без нее) или сочетанное применение с бензодиазепинами; однако частота летальных исходов была выше у пациентов, получавших терапию оланзапином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, независимо от этих факторов риска.

В тех же клинических исследованиях отмечались цереброваскулярные нежелательные реакции (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи с летальным исходом. Отмечалось трехкратное увеличение частоты развития цереброваскулярных нежелательных реакций у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,3 % против 0,4 % соответственно). Все пациенты с цереброваскулярными нарушениями, получавшие оланзапин и плацебо, имели факторы риска их развития. Возраст старше 75 лет и деменция сосудистого или смешанного типа определялись как факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных реакций на фоне лечения оланзапином. В ходе данных исследований эффективность оланзапина не была установлена.

Болезнь Паркинсона

Применение оланзапина для лечения психозов, обусловленных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона, не рекомендуется. В клинических исследованиях усугубление симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинации (см. раздел «Побочное действие») отмечались очень часто и с более высокой частотой, чем в группе плацебо, а эффективность при лечении психотических симптомов оланзапином не превышала таковую при приеме плацебо. В данных клинических исследованиях состояние пациентов первоначально должно было быть стабилизировано на минимальной эффективной дозе препаратов для лечения болезни Паркинсона

(агонисты дофаминовых рецепторов), а также необходимо было продолжать прием тех же препаратов в той же дозе на протяжении всего исследования. Начальная доза оланзапина составляла 2,5 мг в сутки и могла быть увеличена до максимальной – 15 мг в сутки по решению исследователя.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. Редкие случаи ЗНС также были зарегистрированы и при применении оланзапина. Клинические проявления ЗНС: гипертермия, мышечная ригидность, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нестабильный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и аритмии). Дополнительные признаки могут включать: увеличение сывороточной активности КФК, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента развиваются признаки и симптомы ЗНС или возникает необъяснимое повышение температуры тела без дополнительных проявлений ЗНС, все антипсихотические препараты, включая оланзапин, следует отменить.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто сообщалось о гипергликемии и/или развитии или декомпенсации сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом или диабетической комой, включая несколько летальных случаев (см. раздел «Побочное действие»). В некоторых случаях отмечалось повышение массы тела, которое могло послужить predisposing фактором. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета: измерение исходной концентрации глюкозы в крови, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии ежегодно. Пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая оланзапин, следует наблюдать на предмет признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Пациентам с сахарным диабетом или факторами риска возникновения сахарного диабета необходим регулярный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела: перед началом лечения, через 4, 8 и 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 3 месяца.

Нарушение липидного обмена

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного обмена (см. раздел «Побочное действие»). 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, следует осуществлять регулярный контроль липидного обмена в соответствии с действующими рекомендациями: перед началом лечения, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то, что оланзапин проявлял антихолинергическую активность в условиях *in vitro*, при проведении клинических исследований терапия оланзапином редко сопровождалась антихолинергическими побочными эффектами. Однако клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными состояниями.

Нарушение функции печени

Прием оланзапина часто, особенно на ранних этапах терапии, сопровождался транзиторным, бессимптомным увеличением активности «печеночных» аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) в плазме крови. У пациентов с повышением активности АЛТ и (или) АСТ 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 печеночно-клеточное, холестатическое и смешанное поражение печени) лечение оланзапином следует отменить.

Нейтропения

Оланзапин следует с осторожностью применять у пациентов с низким показателем числа лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови (вне зависимости от причины); у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению; у пациентов с лекарственным угнетением функции костного мозга в анамнезе, а также с угнетением костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией; у пациентов с гиперэозинофильными состояниями или миелопролиферативным заболеванием. Нейтропения часто регистрировалась при одновременном применении оланзапина и вальпроевой кислоты (см. раздел «Побочное действие»).

Прекращение терапии

При резкой отмене оланзапина редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) отмечались следующие симптомы: повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

Интервал QT

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

Тромбоэмболия

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

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

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях продолжительностью до года лечение оланзапином достоверно реже сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции. Однако следует учитывать увеличение риска развития 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 пациентов пожилого возраста. Рекомендуется периодически измерять артериальное давление у пациентов старше 65 лет.

Внезапная смерть от сердечно-сосудистой недостаточности

Согласно пострегистрационному опыту применения оланзапина зарегистрированы случаи внезапной смерти от сердечно-сосудистой недостаточности. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании риск предполагаемой внезапной смерти от сердечно-сосудистой недостаточности 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 повышение массы тела, нарушение липидного обмена и гиперпролактинемию.

Специальная информация о вспомогательных веществах

Препарат Заласта® содержит лактозу, поэтому противопоказан пациентам с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Пациентам, принимающим оланзапин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение (оказывает влияние на психофизические способности).

Форма выпуска

Таблетки, 5 мг, 10 мг.

По 7 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

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

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производитель

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Фасовщик (Первичная упаковка)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Упаковщик (Вторичная (потребительская) упаковка)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

Выпускающий контроль качества

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70, факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Руководитель Отдела регистрации



Тамкович Т. В.