

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗИПРЕКСА® (ZYPREXA®)

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

лекарственная форма, дозировка

Лилли С.А., Испания
Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав: <i>Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 2,5 мг и 7,5 мг</i> <i>Для дозировки 2,5 мг</i> 1 <u>таблетка</u> содержит: Действующее вещество: оланзапин 2,50 мг; Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат 102,15 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза: гидроксипропилцеллюлоза экстра тонкая - 30:70) 5,20 мг, кросповидон 6,50 мг, целлюлоза микрокристаллическая 13,00 мг, магния стеарат (растительный) 0,65 мг; Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза 2,60 мг, краситель белый смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол	Состав: 1 <u>таблетка</u> содержит: <i>Для дозировки 5 мг</i> Действующее вещество: оланзапин 5,00 мг; Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат, гипролоза экстра тонкая, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат; Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза, краситель белый - смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид E171, макрогол 400, полисорбат 80), воск карнаубский, чернила голубые пищевые (модифицированная фармацевтическая глазурь*, пропиленгликоль, индигокармин E132, н-бутанол, изопропанол, аммония гидроксид). *шеллак в этаноле

400, полисорбат 80) 5,30 мг, воск карнаубский следы, чернила голубые пищевые (шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, индигокармин) следы. <i>Для дозировки 7,5 мг</i> 1 <u>таблетка</u> содержит: Действующее вещество: оланзапин 7,50 мг; Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат 234,0 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза: гидроксипропилцеллюлоза экстра тонкая - 30:70) 12,00 мг, кросповидон 15,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 30,00 мг, магния стеарат (растительный) 1,50 мг; Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза 6,00 мг, краситель белый смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, полисорбат 80) 12,24 мг, воск карнаубский следы, чернила голубые пищевые (шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, индигокармин) следы. <i>Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 5 мг и 10 мг</i> 1 <u>таблетка</u> содержит: <i>Для дозировки 5 мг</i> Действующее вещество: оланзапин 5,00 мг; Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат 156,00 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза: гидроксипропилцеллюлоза экстра тонкая - 30:70) 8,00 мг, кросповидон 10,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20,00 мг, магния стеарат (растительный) 1,00 мг; Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза 4,00 мг, краситель белый смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, полисорбат 80) 8,16 мг, воск карнаубский следы, чернила голубые пищевые (шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, индигокармин) следы. <i>Для дозировки 10 мг</i>	<i>Для дозировки 10 мг</i> Действующее вещество: оланзапин 10,00 мг; Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат, гипролоза экстра тонкая, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат; Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза, краситель белый - смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид E171, макрогол 400, полисорбат 80), воск карнаубский, чернила голубые пищевые (модифицированная фармацевтическая глазурь*, пропиленгликоль, индигокармин E132, н-бутанол, изопропанол, аммония гидроксид). *шеллак в этаноле
---	---

Действующее вещество: оланзапин 10,00 мг; Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат 312,0 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза: гидроксипропилцеллюлоза экстра тонкая - 30:70) 16,00 мг, кросповидон 20,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 40,00 мг, магния стеарат (растительный) 2,00 мг; Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза 8,00 мг, краситель белый смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол 400, полисорбат 80) 16,32 мг, воск карнаубский следы, чернила голубые пищевые (шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиак водный, индигокармин) следы.	
Описание: <i>Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 2,5 мг и 7,5 мг</i> Круглые белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с отпечатанной соответствующей идентификацией на одной стороне: для таблеток 2,5 мг – LILLY 4112, для таблеток 7,5 мг – LILLY 4116. <i>Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 5 мг и 10 мг</i> Круглые белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с отпечатанной соответствующей идентификацией на одной стороне: для таблеток 5 мг – LILLY 4115, для таблеток 10 мг – LILLY 4117.	Описание: Круглые белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с отпечатанной соответствующей идентификацией на одной стороне: для таблеток 5 мг – LILLY 4115, для таблеток 10 мг – LILLY 4117.
Фармакокинетика <i>Всасывание</i> После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 мг до 20 мг показано, что концентрация оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе. <i>Распределение</i> При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается	Фармакокинетика <i>Всасывание</i> После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 мг до 20 мг показано, что концентрация оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе. <i>Распределение</i> При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается

около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и α_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм

Оланзапин метаболизируется в печени в результате процессов конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который теоретически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксиметил метаболитов оланзапина. Оба метаболита в исследованиях на животных обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом - оланзапином.

Выведение

После приема внутрь средний период полувыведения оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период полувыведения был замедленным (51,8 ч), а клиренс был снижен (17,5 л/ч) по сравнению с аналогичными показателями у лиц более молодого возраста (33,8 ч и 18,2 л/ч, соответственно).

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения был замедленным (36,7 ч по сравнению с 32,3 ч), а клиренс оланзапина в плазме снижен (18,9 л/ч по сравнению с 27,3 л/ч).

Пациенты с нарушением функции почек

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

Курящие пациенты

У курящих пациентов с нарушением функции печени легкой степени средний

около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и α_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм

Оланзапин метаболизируется в печени в результате процессов конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который теоретически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксиметил метаболитов оланзапина. Оба метаболита в исследованиях на животных обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом - оланзапином.

Выведение

После приема внутрь средний период полувыведения оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период полувыведения был замедленным (51,8 ч), а клиренс был снижен (17,5 л/ч) по сравнению с аналогичными показателями у лиц более молодого возраста (33,8 ч и 18,2 л/ч, соответственно).

Фармакокинетическая вариабельность не менялась в зависимости от возраста. У пациентов, страдающих шизофренией в возрасте старше 65 лет терапия оланзапином в дозах от 5 мг/сутки до 20 мг/сутки не сопровождалась изменением профиля нежелательных реакций.

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения был замедленным (36,7 ч по сравнению с 32,3 ч), а клиренс оланзапина в плазме снижен (18,9 л/ч по сравнению с 27,3 л/ч). Однако профили безопасности у женщин и у мужчин при приеме оланзапина в дозах от 5 мг/сутки до 20 мг/сутки были сопоставимы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции

период полувыведения был замедленным (39,3 ч), а клиренс был снижен (18,0 л/ч) по сравнению с аналогичными показателями у некурящих здоровых добровольцев (48,8 ч и 14,1 л/ч соответственно).

У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был дольше, чем аналогичный показатель у курящих пациентов (38,6 ч и 30,4 ч), а клиренс - ниже (18,6 л/ч и 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме крови был ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих по сравнению с курящими. Однако степень влияния возраста, пола или курения на клиренс оланзапина в плазме и период полувыведения оланзапина невелика в сравнении с общей вариабельностью между пациентами.

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Курение

У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был дольше, чем аналогичный показатель у курящих пациентов (38,6 ч и 30,4 ч), а клиренс - ниже (18,6 л/ч и 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме крови был ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих по сравнению с курящими. Однако степень влияния возраста, пола или курения на клиренс оланзапина в плазме и период полувыведения оланзапина невелика в сравнении с общей вариабельностью между пациентами.

В исследовании с участием лиц европейского, японского и китайского происхождения различий в фармакокинетике оланзапина, связанных

					с расовой принадлежностью, не установлено.
Побочное действие					Побочное действие
<i>Взрослые</i>					<i>Взрослые</i>
Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися у $\geq 1\%$ пациентов), связанными с приемом оланзапина во время клинических исследований, были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов, глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, преходящее бессимптомное повышение концентрации аминотрансфераз печени, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение концентрации щелочной фосфатазы, высокая концентрация гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы и отек.					Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися у $\geq 1\%$ пациентов), связанными с приемом оланзапина во время клинических исследований, были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов, глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, преходящее бессимптомное повышение концентрации аминотрансфераз печени, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение концентрации щелочной фосфатазы, высокая концентрация гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы и отек.
В следующей таблице представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьезности. Частоту встречаемости определяли следующим образом: Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть определена на основании имеющихся данных).					В следующей таблице представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьезности. Частоту встречаемости определяли следующим образом: Очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть определена на основании имеющихся данных).
Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна	<u>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:</u>
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем					<i>Часто:</i> эозинофилия, лейкопения ¹⁰ , нейтропения ¹⁰ .
	Эозинофилия Лейкопения ¹⁰ Нейтропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹		<i>Редко:</i> тромбоцитопения ¹¹ .
Нарушения со стороны иммунной системы					<u>Нарушения со стороны иммунной системы:</u>
					<i>Нечасто:</i> гиперчувствительность ¹¹ .
					<u>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</u>

		Гиперчувствительность ¹¹			<i>Очень часто:</i> увеличение массы тела¹. <i>Часто:</i> повышение концентрации холестерина^{2,3}, повышение концентрации глюкозы⁴, повышение концентрации триглицеридов^{2,5}, глюкозурия, повышение аппетита. <i>Нечасто:</i> развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом¹¹. <i>Редко:</i> гипотермия¹². <u>Нарушения со стороны нервной системы:</u> <i>Очень часто:</i> сонливость. <i>Часто:</i> головокружение, акатизия⁶, паркинсонизм⁶, дискинезия⁶. <i>Нечасто:</i> судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог¹¹, дистония (включая окулогирный криз)¹¹, поздняя дискинезия⁹, амнезия⁹, дизартрия, синдром беспокойных ног, заикание. <i>Редко:</i> злокачественный нейролептический синдром¹², синдром «отмены»^{7,12}. <u>Нарушения со стороны сердца:</u> <i>Нечасто:</i> брадикардия, удлинение интервала QTc. <i>Редко:</i> желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, внезапная смерть¹¹. <u>Нарушения со стороны сосудов:</u> <i>Очень часто:</i> ортостатическая гипотензия¹⁰. <i>Нечасто:</i> тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен). <u>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</u> <i>Нечасто:</i> носовое кровотечение⁹. <u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> <i>Часто:</i> слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания					
Увеличение массы тела ¹	Повышение концентрации холестерина ^{2,3} Повышение концентрации глюкозы ⁴ Повышение концентрации триглицеридов ^{2,5} Глюкозурия Повышение аппетита	Развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом ¹¹	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)	Злокачественный нейролептический синдром ¹² Синдром «отмены» ^{7,12}		

		окулог ирный криз) ¹¹ Поздня я Диски незия ¹¹ Амнез ия ⁹ Дизарт рия Синдр ом беспок ойных ног			<i>Нечасто</i>: вздутие живота⁹. <i>Редко</i>: панкреатит¹¹. <u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</u> <i>Часто</i>: преходящее бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения. <i>Редко</i>: гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный)¹¹. <u>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</u> <i>Часто</i>: сыпь. <i>Нечасто</i>: реакция фотосенсибилизации, алопеция. <i>Частота неизвестна</i>: лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром). <u>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</u> <i>Часто</i>: артралгия⁹. <i>Редко</i>: рабдомиолиз¹¹. <u>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:</u> <i>Нечасто</i>: недержание мочи, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания¹¹. <u>Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения:</u> <i>Частота неизвестна</i>: синдром «отмены» у новорожденных. <u>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</u> <i>Часто</i>: эректильная дисфункция у мужчин, снижение либидо у мужчин и у женщин. <i>Нечасто</i>: аменорея, увеличение молочных желез, галакторея у женщин, гинекомастия/ увеличение молочных желез у мужчин. <i>Редко</i>: приапизм¹². <u>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</u> <i>Часто</i>: астения, усталость, отек, лихорадка¹⁰.
Нарушения со стороны сердца					
		Брадик ардия Удли е ние интерв ала QTc	Желудоч ковая тах и кардия/ фибрил ляция желу дочков, внезапна я смерть ¹¹		
Нарушения со стороны сосудов					
Орто статиче с кая гипо тен зия ¹⁰		Тромб озмбол ия (включ ая тромбо эмболи ю легочн ой артери и и тромбо з глубок их вен)			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
		Носово е крово течени е ⁹			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
	Слабо вы ражен ные, кратко вре менны е анти	Вздути е живота ⁹	Панкреати т ¹¹		

	холи нерги чес кие эф фекты, вклю чаю щие запор и сухост ь во рту				<u>Лабораторные и инструментальные данные:</u> <i>Очень часто:</i> повышение концентрации пролактина в плазме ⁸ . <i>Часто:</i> повышение концентрации щелочной фосфатазы ¹⁰ , повышенная концентрация креатинфосфокиназы ¹¹ , повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы ¹⁰ , повышенная концентрация мочевой кислоты ¹⁰ . <i>Нечасто:</i> повышение концентрации общего билирубина. ¹ Для всех групп пациентов, независимо от индекса массы тела (ИМТ), наблюдалось клинически значимое увеличение массы тела. Увеличение массы тела на 7% и более от среднего значения после проведения короткого курса лечения (средняя продолжительность - 47 дней) наблюдалось очень часто (22,2 %), увеличение на 15 % и более было частым (4,2 %) и увеличение на 25 % и более было нечастым (0,8 %). У пациентов, получавших длительное лечение (не менее 48 недель), повышение на $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ было очень частым (64,4 %, 31,7 %, 12,3 % соответственно). ² Среднее повышение концентрации липидов натошак (холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена. ³ Наблюдалось увеличение концентрации холестерина от нормальных значений натошак ($<5,17$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л). Изменение концентрации холестерина от пограничных показателей натошак ($\geq 5,17$ - $<6,2$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л) было очень частым. ⁴ Наблюдалось увеличение концентрации глюкозы от нормальных значений натошак ($<5,56$ ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы от пограничных показателей натошак ($\geq 5,56$ - <7 ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л) было очень частым.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
	Преходящее повышение концентрации «печеночных» аминоксифераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения		Гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) ¹¹		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
	Сыпь	Реакция фотосенсибилизации Алопеция		Лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомам	

				и (DR ESS син дро м)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
	Артрал гия ⁹		Рабдомио лиз ¹¹	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
		Недер жа ние мочи Задерж ка мочеис пущан ия Затруд нен ное начало мочеис пущан ия ¹¹		
Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения				
				Син дро м «от мен ы» У нов оро жде нны х
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
	Эрек тиль ная дис функ ция у мужчи н Сни жение либидо у мужчи н и у женщи н	Амено рея Увелич ение молочн ых желез Галакт орея у женщи н Гинеко мастия / увелич ение молочн ых желез	Приа пизм ¹²	

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

⁶ В ходе клинических исследований, случаи паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимающих оланзапин, были более частыми, но различие с группой плацебо не было статистически значимым. У пациентов, принимавших оланзапин, случаи развития паркинсонизма, акатизии, дистонии, наблюдались реже, чем у пациентов, получавших титрованные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных расстройств, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздних дискинезий или других поздних экстрапирамидных синдромов.

⁷ При резкой отмене оланзапина наблюдались такие симптомы, как потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

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

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

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

¹¹ Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с определенной частотой.

		у мужчи н			12	Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с частотой, определенной по верхней границе 95 % доверительного интервала.
Общие расстройства и нарушения в месте введения						
	Астения Усталость Отек Лихорадка ¹⁰					<i>Долгосрочная экспозиция (не менее 48 недель)</i> Количество пациентов, у которых отмечались нежелательные, клинически значимые изменения массы тела (увеличение), концентрации глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов, 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.
Лабораторные и инструментальные данные						
Повышение концентрации пролактина в плазме ⁸	Повышение концентрации щелочной фосфатазы ¹⁰ Повышенная концентрация креатинфосфокиназы ¹¹ Повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы ¹⁰ Повышенная концентрация мочевины ¹⁰	Повышение концентрации общего билирубина				<i>Нежелательные реакции у особых групп пациентов</i> В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций, чем при применении плацебо. Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина у данной группы пациентов, были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи. В клинических исследованиях с участием пациентов с психозом, индуцированным препаратами (агонистом дофамина), на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных реакций была выше на фоне применения оланзапина, чем в группе плацебо. В одном из клинических исследований у пациентов с биполярной манией, комбинированная терапия оланзапина с вальпроатом в 4,1 % случаев приводила к развитию нейтропении, потенциальным предрасполагающим фактором которой была высокая концентрация вальпроата в плазме крови. Применение оланзапина в комбинации с препаратами лития или вальпроата приводило к увеличению

¹ Для всех групп пациентов, независимо от индекса массы тела (ИМТ), наблюдалось клинически значимое увеличение массы тела. Увеличение массы тела на 7% и более от среднего значения после проведения короткого курса лечения (средняя продолжительность - 47 дней) наблюдалось очень часто (22,2 %),

увеличение на 15 % и более было частым (4,2 %) и увеличение на 25 % и более было нечастым (0,8 %). У пациентов, получавших длительное лечение (не менее 48 недель), повышение на ≥ 7 %, ≥ 15 % и ≥ 25 % было очень частым (64,4 %, 31,7 %, 12,3 % соответственно).

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

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

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

⁵ Наблюдалось увеличение концентрации триглицеридов от нормальных значений натошак ($< 1,69$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л).

Изменение концентрации триглицеридов от пограничных показателей натошак ($\geq 1,69$ - $< 2,26$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л) было очень частым.

⁶ В ходе клинических исследований, случаи паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимающих оланзапин, были более частыми, но различие с группой плацебо не было статистически значимым.

У пациентов, принимавших оланзапин, случаи развития паркинсонизма, акатизии, дистонии, наблюдались реже, чем у пациентов, получавших титрованные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных расстройств, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей

частоты (≥ 10 %) развития тремора, сухости во рту, повышения аппетита и увеличению массы тела. Также часто сообщалось о расстройстве речи. Во время терапии оланзапином в комбинации с препаратами лития или дивальпроекса, увеличение исходной массы тела на ≥ 7 % наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках кратковременного курса лечения (до 6 недель). Долгосрочный курс лечения оланзапином (до 12 месяцев) для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством приводил к увеличению исходной массы тела на ≥ 7 % у 39,9 % пациентов.

степени вызывает развитие поздних дискинезий или других поздних экстрапирамидных синдромов.

⁷ При резкой отмене оланзапина наблюдались такие симптомы, как потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

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

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

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

¹¹ Нежелательные явления, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с определенной частотой.

¹² Нежелательные явления, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с частотой, определенной по верхней границе 95 % доверительного интервала.

Долгосрочная экспозиция (не менее 48 недель)

Количество пациентов, у которых отмечались нежелательные, клинически значимые изменения массы тела (увеличение), концентрации глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов, 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.

Нежелательные эффекты у особых групп пациентов

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином была связана с более высокой частотой летальных исходов и

цереброваскулярных нежелательных реакций, чем при применении плацебо. Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина у данной группы пациентов, были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи. В клинических исследованиях с участием пациентов с психозом, индуцированным препаратами (агонистом дофамина), 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 оланзапина с вальпроатом в 4,1 % случаев приводила к развитию нейтропении, потенциальным предрасполагающим фактором которой была высокая концентрация вальпроата в плазме крови. Применение оланзапина в комбинации с препаратами лития или вальпроата приводило к увеличению частоты (≥ 10 %) развития тремора, сухости во рту, повышения аппетита и увеличению массы тела. Также часто сообщалось о расстройстве речи. Во время терапии оланзапином в комбинации с препаратами лития или дивальпроекса, увеличение исходной массы тела на ≥ 7 % наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках кратковременного курса лечения (до 6 недель). Долгосрочный курс лечения оланзапином (до 12 месяцев) для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством приводил к увеличению исходной массы тела на ≥ 7 % у 39,9 % пациентов.	
Форма выпуска <i>Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 2,5 мг и 7,5 мг</i> Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг и 7,5 мг. По 7 таблеток в блистер из алюминия, запечатанный алюминиевой фольгой с виниловым покрытием. По 1, 2, 4 или 8	Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. По 7 таблеток в блистер из алюминия, запечатанный алюминиевой фольгой с виниловым покрытием. По 4 (28 таблеток) блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 5 мг и 10 мг Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. По 7 таблеток в блистер из алюминия, запечатанный алюминиевой фольгой с виниловым покрытием. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.	
Условия хранения При температуре 15-30 °С в сухом и защищенном от света месте. Хранить в местах, недоступных для детей.	Условия хранения В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 30°С. Хранить в местах, недоступных для детей.
Срок годности Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 2,5 мг и 7,5 мг 2 года (для дозировки 2,5 мг) 3 года (для дозировки 7,5 мг) Не использовать по истечении срока годности. Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 5 мг и 10 мг 3 года. Не использовать по истечении срока годности.	Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности.
Производитель Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 2,5 мг и 7,5 мг Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания Кингслер Род, Бэзингсток, Гемпшир, Великобритания, RG21 6 XA Следующая информация включена только в Инструкцию для таблеток с дозировкой 5 мг и 10 мг <u>Произведено:</u> Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико 12.6 км 65 Инфанти Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико 0985 или Лилли С.А., Испания Авда де ла Индустрия 30, 28108 Алкобендас – Мадрид, Испания	Производитель <u>Произведено:</u> Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико 12.6 км 65 Инфанти Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико 00985 или Лилли С.А., Испания Авда де ла Индустрия 30, Алкобендас, 28108 Мадрид, Испания <u>Упаковано:</u> Лилли С.А., Испания Авда де ла Индустрия 30, Алкобендас, 28108 Мадрид, Испания

<u>Упаковано:</u> Лилли С.А., Испания Авда де ля Индустрия 30, 28108 Алкобендас – Мадрид, Испания	
Представительство в России/ Адрес для предъявления претензий Московское представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7 (495) 258-50-05	Направить свои претензии и информацию о нежелательных реакциях можно по следующему адресу в России. Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.» 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7 (495) 258-50-05

Специалист по регистрации
Представительство АО «Эли Лилли Восток С.А.»



Схабицкая М.С.