

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТАОланзапин-СЗ

торговое наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг

лекарственная форма, дозировка

НАО «Северная звезда», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 2Дата внесения Изменения « » 14 06 22 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: <i>дозировка 5 мг</i> <i>действующее вещество:</i> оланзапин (оланзапина форма 1) – 5 мг <i>вспомогательные вещества:</i> лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 74,2 мг; кальция стеарат – 0,8 мг; <i>состав оболочки:</i> Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 0,8 мг; тальк – 0,296 мг; титана диоксид Е 171 – 0,4374 мг; макрогол (полиэтиленгликоль 3350) – 0,404 мг; алюминиевый лак на основе желтого хинолинового – 0,0602 мг; алюминиевый лак на основе желтого солнечный закат – 0,0014 мг; краситель железа оксид (II) желтый – 0,0006 мг; алюминиевый лак на основе индигокармина – 0,0004 мг). <i>дозировка 10 мг</i> <i>действующее вещество:</i> оланзапин (оланзапина форма 1) – 10 мг <i>вспомогательные вещества:</i> лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 148,4 мг; кальция стеарат – 1,6 мг; <i>состав оболочки:</i> Опадрай II (спирт поливиниловый, частично гидролизованный – 1,6 мг; тальк – 0,592 мг; титана диоксид Е 171 – 0,8748 мг; макрогол (полиэтиленгликоль 3350) – 0,808 мг; алюминиевый лак на основе желтого хинолинового – 0,1204 мг; алюминиевый лак на основе желтого	Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: <i>дозировка 5 мг</i> <i>действующее вещество:</i> оланзапин (оланзапина форма 1) – 5 мг <i>вспомогательные вещества:</i> лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 68,6 мг; повидон К 17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 2,4 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 1,6 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 1,6 мг; кальция стеарат – 0,8 мг; <i>состав оболочки:</i> гипромеллоза – 1,0 мг; полисорбат-80 (твин-80) – 0,4 мг; тальк – 0,4 мг; титана диоксид Е 171 – 0,125 мг; алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104 – 0,075 мг. <i>дозировка 10 мг</i> <i>действующее вещество:</i> оланзапин (оланзапина форма 1) – 10 мг <i>вспомогательные вещества:</i> лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) – 137,2 мг; повидон К 17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный) – 4,8 мг; гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) – 3,2 мг; кроскармеллоза натрия (примеллоза) – 3,2 мг; кальция стеарат – 1,6 мг; <i>состав оболочки:</i> гипромеллоза – 2,0 мг; полисорбат-80 (твин-80) – 0,8 мг; тальк –

Старая редакция	Новая редакция
солнечный закат – 0,0028 мг; краситель железа оксид (II) желтый – 0,0012 мг; алюминиевый лак на основе индигокармина – 0,0008 мг).	0,8 мг; титана диоксид Е 171 – 0,25 мг; алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104 – 0,15 мг.
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 концентрации оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе. <i>Распределение</i> При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мг с белками плазмы связывается около 93 % оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и α_1-кислым гликопротеином. <i>Метаболизм</i> 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-гидроксиметилметаболитов оланзапина. Оба метаболита в исследованиях на животных обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью <i>in vivo</i>, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом – оланзапином. <i>Выведение</i> 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).	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. <i>Метаболизм</i> 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 <i>in vivo</i>, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом – оланзапином. <i>Выведение</i> 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,

Старая редакция	Новая редакция
<i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин) по сравнению со здоровым 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. <i>Курящие пациенты</i> У курящих пациентов с нарушением функции печени легкой степени средний 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.	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. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> 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. <i>Курение</i> У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был дольше, чем аналогичный

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению Оланзапин показан: - для лечения шизофрении; - эффективен при поддерживающей и длительной терапии у пациентов с шизофренией, у которых наблюдался эффект от лечения на начальном этапе; - для лечения маниакального эпизода умеренной или тяжелой степени тяжести; - для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых он показал эффективность при лечении маниакального эпизода. 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. Побочное действие <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, головокруже-	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. Показания к применению <i>Взрослые:</i> 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. Побочное действие <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, глю-

Старая редакция					Новая редакция				
ние, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, преходящее бессимптомное повышение концентрации аминотрансфераз печени, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение концентрации печеночной 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 ($\geq 1/1000 - < 1/1000$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть определена на основании имеющихся данных).					козурия, 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. Далее 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). <i>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:</i> <i>Часто:</i> эозинофилия, лейкопения¹⁰, нейтропения¹⁰. <i>Редко:</i> тромбоцитопения¹¹. <i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i> <i>Нечасто:</i> гиперчувствительность¹¹. <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> <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. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> <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				
Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна					
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем									
	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 концентрации холестерина ^{2,3} Повышение концентрации глюкозы ⁴ Повышение концентрации триглицеридов ^{2,5}	Развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с	Гипотермия ¹²						

Старая редакция					Новая редакция
	Глюкозурия Повышение аппетита	летальным исходом ¹¹			риска развития судорог ¹¹ , дистония (включая окулогирный криз) ¹¹ , поздняя дискинезия ¹¹ , амнезия ⁹ , дизартрия, синдром беспокойных ног, заикание. <i>Редко:</i> злокачественный нейролептический синдром ¹² , синдром «отмены» ^{7,12} .
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 Поздняя дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия	Злокачественный нейролептический синдром ¹² Синдром «отмены» ^{7,12}		<i>Нарушения со стороны сердца:</i> <i>Нечасто:</i> брадикардия, удлинение интервала QTc. <i>Редко:</i> желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков, внезапная смерть ¹¹ . <i>Нарушения со стороны сосудов:</i> <i>Очень часто:</i> ортостатическая гипотензия ¹⁰ . <i>Нечасто:</i> тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен). <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</i> <i>Нечасто:</i> носовое кровотечение ⁹ . <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> <i>Часто:</i> слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту. <i>Нечасто:</i> вздутие живота ⁹ , повышенное слюноотделение. <i>Редко:</i> панкреатит ¹¹ . <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:</i> <i>Часто:</i> проходящее бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения. <i>Редко:</i> гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) ¹¹ . <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> <i>Часто:</i> сыпь. <i>Нечасто:</i> реакция фотосенсибилизации, алопеция. <i>Частота неизвестна:</i> лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром). <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> <i>Часто:</i> артралгия ⁹ . <i>Редко:</i> рабдомиолиз ¹¹ . <i>Нарушения со стороны почек мочевыводящих путей:</i> <i>Нечасто:</i> недержание мочи, задержка
Нарушения со стороны сердца					
		Брадикардия Удлинение интервала QTc	Желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков, внезапная смерть ¹¹		
Нарушения со стороны сосудов					
Ортостатическая гипотензия ¹⁰		Тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен)			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
		Носовое кровотечение ⁹			
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
	Слабовыраженные	Вздутие живота ⁹	Панкреатит ¹¹		

Старая редакция					Новая редакция
	кратко-временные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту				мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания ¹¹ . <i>Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения:</i> <i>Частота неизвестна:</i> синдром «отмены» у новорожденных. <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</i> <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> приапизм ¹² . <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> <i>Часто:</i> астения, усталость, отек, лихорадка ¹⁰ . <i>Лабораторные и инструментальные данные:</i> <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.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
	Преходящее повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период		Гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) ¹¹		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
	Сыпь	Реакция фотосенсибилизации Алопеция		Лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром)	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани					
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиз ¹¹		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					
		Недержание мочи Задержка мочеиспускания Затрудненное начало мочеиспускания ¹¹			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.

Старая редакция					Новая редакция				
Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения					³ Наблюдалось увеличение концентрации холестерина от нормальных значений натощак ($< 5,17$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л). Изменение концентрации холестерина от пограничных показателей натощак ($\geq 5,17 - < 6,2$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л) было очень частым. ⁴ Наблюдалось увеличение концентрации глюкозы от нормальных значений натощак ($< 5,56$ ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы от пограничных показателей натощак ($\geq 5,56 - < 7$ ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л) было очень частым. 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.				
				Синдром «отмены» у новорожденных					
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы									
	Эректильная дисфункция у мужчин Снижение либидо у мужчин и у женщин	Аменорея Увеличение молочных желез Галакторея у женщин Гинекомастия/увеличение молочных желез у мужчин	Приапизм ¹²						
Общие расстройства и нарушения в месте введения									
	Астения Усталость Отек Лихорадка ¹⁰								
Лабораторные и инструментальные данные									
Повышение концентрации пролактина в плазме ⁸	Повышение концентрации щелочной фосфатазы ¹⁰ Повышенная концентрация креатинфосфокиназы ¹¹ Повышенная концентрация гамма-глутамил-трансферазы ¹⁰ Повышенная концентрация мочевой кислоты ¹⁰	Повышение концентрации общего билирубина							

Старая редакция	Новая редакция
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, получающих 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. 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	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 постмаркетинговом опыте применения с определенной частотой. ¹² Нежелательные реакции, зафиксированные при постмаркетинговом опыте применения с частотой, определенной по верхней границе 95 % доверительного интервала. <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. <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

Старая редакция	Новая редакция
сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздних дискинезий или других поздних экстрапирамидальных 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. <i>Нежелательные эффекты у особых групп пациентов.</i> Очень частым ($\geq 10\%$) нежелательным эффектом при применении оланзапина в клинических исследованиях у пациентов с психозом, связанным с деменцией, было нарушение походки и падения. Частыми ($< 10\%$ и $\geq 1\%$) нежелательными эффектами при применении оланзапина у пожилых пациентов с психозом, связанным с деменцией, были недержание мочи и пневмония. В клинических исследованиях у пациентов с психозом, индуцированным приемом препарата (агониста дофаминовых рецепторов) при болезни Паркинсона, усиление симптомов паркинсонизма отмечалось очень часто ($\geq 10\%$) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо. Галлюцинации также отмечались очень часто ($\geq 10\%$) и с более высокой частотой, чем в группе плацебо. У пациентов с биполярной манией, получающих оланзапин в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислотой, очень частыми ($\geq 10\%$) нежелательными эффектами были увеличение массы тела, сухость во рту, повышение аппетита, тремор и частыми ($< 10\%$ и $\geq 1\%$) расстройство речи.	пациентов с биполярной манией, комбинированная терапия оланзапином 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 ($\geq 10\%$) 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 $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ у 39,9 % пациентов.

Старая редакция		Новая редакция
Производитель НАО «Северная звезда», Россия 188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмолдовское городское поселение, г.п. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2 тел/факс: (812) 309-21-77.		Производитель <i>Производство готовой лекарственной формы, первичная упаковка, вторичная упаковка</i> НАО «Северная звезда», Россия Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмолдовское городское поселение, г.п. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4 <i>Выпускающий контроль качества</i> НАО «Северная звезда», Россия Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмолдовское городское поселение, г.п. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, корп. 1 тел/факс: (812) 309-21-77. Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителя НАО «Северная звезда», Россия <i>Юридический адрес предприятия-производителя:</i> 111524, г. Москва, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, этаж 2, помещ. 47 <i>Адрес производителя и принятия претензий:</i> 188663, Ленинградская обл., Всеволожский муниципальный район, Кузьмолдовское городское поселение, г.п. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4; д. 4 корп. 1; д. 4 корп. 2 тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
 НАО «Северная звезда»



Е.В. Чуглина