

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зипрекса® Зидис®

наименование лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛС-00465

01.08.19

СОГЛАСОВАНО

таблетки, диспергируемые в полости рта, 5 мг, 10 мг

лекарственная форма, дозировка

Каталент Ю.К. Свиндон Зидис Лтд., Великобритания

Лилли С.А., Испания

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » 01.08.19 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав Одна таблетка содержит: Для дозировки 5 мг: <i>Действующее вещество:</i> оланзапин 5,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> желатин 5,25 мг, маннитол 4,50 мг, аспартам 0,60 мг, метилпарагидроксибензоат натрия 0,1125 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия 0,0375 мг. Для дозировки 10 мг: <i>Действующее вещество:</i> оланзапин 10,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> желатин 7,00 мг, маннитол 6,00 мг, аспартам 0,80 мг, метилпарагидроксибензоат натрия 0,15 мг, пропилпарагидроксибензоат натрия 0,05 мг.	Состав Одна таблетка содержит: Для дозировки 5 мг: <i>Действующее вещество:</i> оланзапин 5,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> желатин, маннитол, аспартам, метилпарагидроксибензоат натрия, пропилпарагидроксибензоат натрия. Для дозировки 10 мг: <i>Действующее вещество:</i> оланзапин 10,00 мг. <i>Вспомогательные вещества:</i> желатин, маннитол, аспартам, метилпарагидроксибензоат натрия, пропилпарагидроксибензоат натрия.
Фармакологические свойства Фармакодинамика	Фармакологические свойства Фармакодинамика

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к серотониновым 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; мускариновым M₁₋₅; адренергическим α₁ и гистаминовым H₁ рецепторам. В экспериментах на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых 5HT₂ рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D₂ рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других нейролептиков, оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «анксиолитического» теста. Оланзапин обеспечивает статистически достоверную редукцию как продуктивных (бред, галлюцинации и др.), так и негативных расстройств.

Фармакокинетика

Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, биоэквивалентны таблеткам оланзапина, покрытым пленочной оболочкой, и имеют сходную скорость и степень всасывания. Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, могут применяться вместо таблеток оланзапина, покрытых пленочной оболочкой.

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к серотониновым 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; мускариновым M₁₋₅; адренергическим α₁ и гистаминовым H₁ рецепторам. В исследованиях на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых 5HT₂ рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D₂ рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других нейролептиков, оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «анксиолитического» теста.

Фармакокинетика

Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, биоэквивалентны таблеткам оланзапина, покрытым пленочной оболочкой, и имеют сходную скорость и степень всасывания. Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, могут применяться вместо таблеток оланзапина, покрытых пленочной оболочкой.

Всасывание

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи.

Распределение

При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и 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

Всасывание

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи.

Распределение

При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и 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

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 период полувыведения был короче (39,3 ч), а клиренс был выше (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 фармакокинетику оланзапина, связанных с расовой принадлежностью, не установлено.

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 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.

Курящие пациенты

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 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 <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. 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).	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, 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). <u>Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:</u> Часто: эозинофилия, лейкопения¹⁰, нейтропения¹⁰. Редко: тромбоцитопения¹¹.

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} 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	Злокачественный нейролептический синдром ¹² Синдром «отмены» ^{7,12}		

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: гиперчувствительность¹¹.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: увеличение массы тела¹.

Часто: повышение концентрации холестерина^{2,3}, повышение концентрации глюкозы⁴, повышение концентрации триглицеридов^{2,5}, глюкозурия, повышение аппетита.

Нечасто: развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом¹¹.

Редко: гипотермия¹².

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: сонливость.

Часто: головокружение, акатизия⁶, паркинсонизм⁶, дискинезия⁶.

Нечасто: судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог¹¹, дистония (включая окулогирный криз)¹¹, поздняя дискинезия¹¹, амнезия⁹, дизартрия, синдром беспокойных ног, заикание.

Редко: злокачественный нейролептический синдром¹², синдром «отмены»^{7,12}.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: брадикардия, удлинение интервала QTc.

Редко: желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков, внезапная смерть¹¹.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто: ортостатическая гипотензия¹⁰.

Нечасто: тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: носовое кровотечение⁹.

	зия ⁶	при наличии и фактор ов риска развит ия судоро г ¹¹ Дистон ия (включ ая окулог ирный криз) ¹¹ Поздня я Диски незия ¹¹ Амнез ия ⁹ Дизарт рия Синдр ом беспок ойных ног			<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> <i>Часто:</i> слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту. <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,
Нарушения со стороны сердца					
		Брадикардия Удлинение интервала QTc	Желудочковая тахикардия/ фибрилляция желудочков, внезапная смерть ¹¹		
Нарушения со стороны сосудов					
Ортостатическая гипотензия ¹⁰		Тромбоз эмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен)			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					

		Носовое крово- течение ⁹			гинекомастия/ увеличение молочных желез у мужчин. <i>Редко</i> : приапизм ¹² .
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
	Слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включая запор и сухость во рту	Вздутие живота ⁹	Панкреатит ¹¹		<u>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</u> <i>Часто</i>: астения, усталость, отек, лихорадка¹⁰. <u>Лабораторные и инструментальные данные:</u> <i>Очень часто</i>: повышение концентрации пролактина в плазме⁸. <i>Часто</i>: повышение концентрации щелочной фосфатазы¹⁰, повышенная концентрация креатинфосфокиназы¹¹, повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы¹⁰, повышенная концентрация мочевой кислоты¹⁰. <i>Нечасто</i>: повышение концентрации общего билирубина.
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		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
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
	Сыпь	Реакция фотосенсибилизации Алопеция		Лек ар ст ве н н ы е в за и мо дей	

				ств ия с эоз ино фил ией и сис тем ны ми сим пто мам и (DR ESS син дро м)	натошак (<5,56 ммоль/л) до повышенных (≥7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы от пограничных показателей натошак (≥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 (≥2,26 ммоль/л). Изменение концентрации триглицеридов от пограничных показателей натошак (≥1,69 - <2,26 ммоль/л) до повышенных (≥2,26 ммоль/л) было очень частым.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани					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.
	Артрал гия ⁹		Рабдомио лиз ¹¹		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей					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.
		Недер жа ние мочи Задерж ка мочеис пускан ия Затруд нен ное начало мочеис пускан ия ¹¹			
Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения					9 Нежелательные реакции, зафиксированные во время клинических исследований с оланзапином. 10 Нежелательные реакции, зафиксированные во время клинических
				Син дро м «от мен ы» у нов оро жде чны х	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы					
	Эрек тиль ная дис функ ция	Амено рея Увелич ение молочн ых	Приа пизм ¹²		

	у мужчи н Сни жение либидо у мужчи н и у женщи н	желез Галакт орея у женщи н Гинеко мастия / увелич ение молочн ых желез у мужчи н			исследований с оланзапином и оцененные по фактическому значению. ¹¹ Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с определенной частотой. ¹² Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом 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 эффекты 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 отмечались галлюцинации и усугубление симптомов болезни Паркинсона. 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
Общие расстройства и нарушения в месте введения					
	Астени я Уста лость Отек Лихо радка ¹⁰				
Лабораторные и инструментальные данные					
Повы шение концен трации пролак тина в плазме ⁸	Повы шение концен тра ции щелоч ной фосфа тазы ¹⁰ Повы шен ная концен трация креа тин фосфо ки назы ¹¹ Повы шен ная концен тра ция гамма- глута мил транс феразы ¹⁰ Повы шен ная концен тра ция	Повыш ение кон цент рации общего билиру бина			

	моче вой кисло ты ¹⁰				
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. 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					
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.					

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 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 отмечалось увеличение массы тела, повышение 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 $\geq 7\%$ у 39,9 % пациентов.	
Представительство в России/ Адрес для предъявления претензий Эли Лилли Восток С.А., 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10 тел. +7 (495) 258-50-01 факс +7 (495) 258-50-05	Представительство в России/ Адрес для предъявления претензий 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.