

МИНЗДРАВ РОССИИ
10-001165-301220
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗИПРЕКСА® ЗИДИС® (ZYPREXA® ZYDIS®)

наименование лекарственного препарата

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 № 3

Дата внесения Изменения « ____ » **301220** 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. Далее представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах

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).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:

Часто: эозинофилия, лейкопения¹⁰, нейтропения¹⁰.

Редко: тромбоцитопения¹¹.

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.

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).

Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем:

Часто: эозинофилия, лейкопения¹⁰, нейтропения¹⁰.

Редко: тромбоцитопения¹¹.

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.

<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. <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>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. <i>Нечасто:</i> вздутие живота⁹, повышенное слюноотделение. <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. <i>Очень редко:</i> желтуха. <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>
---	---

Нечасто: недержание мочи, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания¹¹.

Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения:

Частота неизвестна: синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Часто: эректильная дисфункция у мужчин, снижение либидо у мужчин и у женщин.

Нечасто: аменорея, увеличение молочных желез, галакторея у женщин, гинекомастия/увеличение молочных желез у мужчин.

Редко: приапизм¹².

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: астения, усталость, отек, лихорадка¹⁰.

Лабораторные и инструментальные данные:

Очень часто: повышение концентрации пролактина в плазме⁸.

Часто: повышение концентрации щелочной фосфатазы¹⁰, повышенная концентрация креатинфосфокиназы¹¹, повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы¹⁰, повышенная концентрация мочевой кислоты¹⁰.

Нечасто: 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 ≥ 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

Нечасто: недержание мочи, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания¹¹.

Беременность, послеродовые и перинатальные осложнения:

Частота неизвестна: синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Часто: эректильная дисфункция у мужчин, снижение либидо у мужчин и у женщин.

Нечасто: аменорея, увеличение молочных желез, галакторея у женщин, гинекомастия/увеличение молочных желез у мужчин.

Редко: приапизм¹².

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: астения, усталость, отек, лихорадка¹⁰.

Лабораторные и инструментальные данные:

Очень часто: повышение концентрации пролактина в плазме⁸.

Часто: повышение концентрации щелочной фосфатазы¹⁰, повышенная концентрация креатинфосфокиназы¹¹, повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы¹⁰, повышенная концентрация мочевой кислоты¹⁰.

Нечасто: 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 ≥ 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 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	пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена. 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. 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. 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	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. 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 развитию нейтропении, потенциальным predisposing 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.	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 развитию нейтропении, потенциальным predisposing 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.
---	---

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

Схабицкая М.С.

