

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эголанза, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эголанза, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эголанза, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Эголанза, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оланзапин.

Эголанза, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг оланзапина (в форме оланзапина дигидрохлорида тригидрата 7,03 мг).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Эголанза, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг оланзапина (в форме оланзапина дигидрохлорида тригидрата 14,06 мг).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Эголанза, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 15 мг оланзапина (в форме оланзапина дигидрохлорида тригидрата 21,09 мг).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Эголанза, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг оланзапина (в форме оланзапина дигидрохлорида тригидрата 28,12 мг).

Вспомогательное вещество, наличие которого надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эголанза, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, без или почти без запаха, с риской на одной стороне и гравировкой E 402 на другой стороне таблетки.

Эголанза, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, без или почти без запаха, с гравировкой E 404 на одной стороне таблетки.

Эголанза, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, без или почти без запаха, с гравировкой E 405 на одной стороне таблетки.

Эголанза, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, без или почти без запаха, с гравировкой E 406 на одной стороне таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые:

- Лечение шизофрении.
- Поддерживающая и длительная терапия у пациентов с шизофренией, у которых наблюдался эффект от лечения на начальном этапе.
- Лечение маниакального эпизода средней и тяжелой степени тяжести.
- Предотвращение рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых оланзапин оказался эффективен при лечении маниакального эпизода.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

При шизофрении рекомендуемая начальная доза - 10 мг один раз в сутки.

При маниакальном эпизоде начальная доза составляет 15 мг в сутки (1 раз в сутки) в качестве монотерапии или 10 мг в сутки (1 раз в сутки) в комбинации с препаратами лития или вальпроатом.

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза

составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам, получавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, следует продолжать лечение в той же дозе для предотвращения рецидива. При наличии нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода прием оланзапина следует продолжать (с коррекцией дозы при необходимости); при наличии клинических показаний следует дополнительно назначить препараты для устранения расстройств настроения.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода, а также для профилактики рецидивов биполярного расстройства, суточную дозу можно впоследствии корректировать в пределах от 5 до 20 мг с учетом клинического состояния конкретного пациента. Коррекция дозы сверх значения, рекомендованного в качестве начальной дозы, возможна только после тщательного клинического анализа, и должно, как правило, происходить с интервалами не менее 24 ч.

При прекращении лечения оланзапином дозу препарата следует снижать постепенно.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Минимальная начальная доза (5 мг в сутки) не обязательна для всех пациентов, но возможна для пациентов в возрасте 65 лет и старше при наличии клинических показаний.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью следует начинать лечение с минимальной дозы (до 5 мг в сутки). При печеночной недостаточности умеренной степени тяжести (цирроз, класс А или В по классификации Чайлд-Пью) следует назначать начальную дозу 5 мг, при необходимости дозу следует увеличивать с осторожностью.

Курение

Курящим пациентам следует назначать препарат в тех же дозах, что и некурящим. Метаболизм оланзапина может быть ускорен курением. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, в случае необходимости доза оланзапина может быть увеличена. При наличии более одного фактора, способного вызвать замедление метаболизма (женский пол, пожилой возраст, некурящие пациенты), следует рассмотреть необходимость снижения начальной дозы. При необходимости возможно дальнейшее увеличение дозы с осторожностью.

Дети

Препарат противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь, вне зависимости от приема пищи, поскольку употребление пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к оланзапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.,
- пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы;
- детский возраст до 18 лет;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Во время приема антипсихотических препаратов улучшение клинического состояния пациентов может произойти в течение нескольких дней или недель. На протяжении этого периода пациенты нуждаются в тщательном наблюдении.

Психоз и/или нарушения поведения на фоне деменции

Оланзапин не показан к применению для лечения психоза и/или нарушений поведения на фоне деменции, и этот препарат не рекомендуется применять у таких пациентов из-за повышенной смертности и риска нарушения мозгового кровообращения.

В плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 6-12 недель при приеме оланзапина у пожилых пациентов (средний возраст 78 лет) с психозом и/или нарушением поведения на фоне деменции отмечалось двукратное увеличение частоты летальных исходов по сравнению с лицами, получавшими плацебо (3,5% против 1,5%). Повышенная частота летальных исходов не была связана с дозой оланзапина (средняя суточная доза - 4,4 мг) и продолжительностью лечения. Факторами риска, которые могут предрасполагать к повышенной смертности среди этой популяции пациентов, являются возраст старше 65 лет, дисфагия, седация, недостаточное питание и обезвоживание, заболевания легких (например, пневмония с аспирацией или без таковой) и одновременное применение бензодиазепинов. Однако, частота летальных исходов у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с получавшими плацебо была выше независимо от этих факторов риска.

В тех же клинических исследованиях отмечались цереброваскулярные нежелательные явления (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака [ТИА]), включая случаи с летальным исходом. Отмечалось трехкратное увеличение частоты цереброваскулярных нежелательных явлений (ЦВНЯ) у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,3% против 0,4% соответственно). У всех пациентов, получавших оланзапин и плацебо, у которых отмечались ЦВНЯ, имелись факторы риска. Факторами риска ЦВНЯ, ассоциированными с лечением оланзапином, являются возраст старше 75 лет и сосудистая/смешанная деменция. Оланзапин не показал эффективность в этих исследованиях.

Болезнь Паркинсона

Применение оланзапина не рекомендуется для лечения психозов, индуцированных приемом агонистов дофамина, у пациентов с болезнью Паркинсона.

В клинических исследованиях очень часто (и с более высокой частотой, чем в группе плацебо) отмечались ухудшения течения паркинсонической симптоматики и галлюцинации; эффективность оланзапина для купирования психотических симптомов не превышала такую плацебо. В данных клинических исследованиях пациенты первоначально должны были достигнуть стабилизации на минимальной эффективной дозе препаратов для лечения болезни Паркинсона (агонисты дофамина) и продолжать их применение в той же дозе на протяжении исследования. Применение оланзапина начинали с 2,5 мг в сутки с повышением дозы по усмотрению исследователя до 15 мг в сутки.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При лечении нейролептиками (в т.ч. оланзапином) может развиваться ЗНС, потенциально угрожающее жизни состояние. Редкие случаи ЗНС были зарегистрированы при применении оланзапина. Клиническими проявлениями ЗНС являются повышение температуры, ригидность мышц, изменение психического состояния, нестабильность вегетативных функций (нерегулярный пульс и/или АД, тахикардия, потливость, нарушение сердечного ритма). Дополнительными признаками могут быть повышение активности КФК, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При развитии у пациента симптомов и признаков ЗНС или появлении необъяснимой лихорадки без дополнительных клинических проявлений ЗНС следует отменить все антипсихотические средства, в том числе, оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто сообщалось о гипергликемии и (или) развитии или декомпенсации сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом и/или комой, включая несколько летальных случаев. В некоторых случаях сообщалось об увеличении массы тела, которое может служить предрасполагающим фактором. Рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета в соответствии со следующими указаниями: измерение базовой концентрации глюкозы в крови, спустя 12 недель после начала терапии оланзапином и далее - ежегодно. Пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая оланзапин, следует наблюдать по поводу признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а у пациентов с сахарным диабетом или факторами риска его развития следует регулярно проверять концентрацию глюкозы крови. Следует регулярно проверять массу тела, например, до начала, спустя 4, 8 и 12 недель после начала применения оланзапина и далее - ежеквартально.

Изменения липидного профиля

В плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного профиля. При изменении липидного профиля на фоне приема оланзапина следует назначать соответствующее лечение, особенно у пациентов с дислипидемией или факторами риска развития нарушений липидного обмена. У пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая оланзапин, следует регулярно проверять липидный профиль в соответствии с действующими руководствами по антипсихотической терапии, например, проводить измерение базового содержания липидов, спустя 12 недель после начала терапии и далее - каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то, что оланзапин *in vitro* имеет антихолинергическую активность, применение оланзапина в клинических исследованиях выявило низкую частоту связанных с ней осложнений. Вследствие ограниченности клинического опыта применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями рекомендуется соблюдать осторожность при назначении этого препарата пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и другими аналогичными состояниями.

Нарушение функции печени

Прием оланзапина часто, особенно на ранних этапах терапии, сопровождался транзиторным, бессимптомным увеличением активности печеночных аминотрансфераз (АСТ и АЛТ). Особая осторожность необходима при повышении активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) у пациентов с симптомами нарушения функции печени или получающих лечение потенциально гепатотоксичными ЛС. Требуется наблюдение за пациентом и при необходимости - снижение дозы. При выявлении гепатита (в том числе, гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного) прием оланзапина следует прекратить.

Нейтропения

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов со снижением числа лейкоцитов, в том числе, нейтрофилов, независимо от причины; с признаками угнетения или токсического нарушения функции костного мозга под воздействием ЛС (в анамнезе); с угнетением функции костного мозга, обусловленного сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией (в анамнезе); с эозинофилией или миелопролиферативными заболеваниями. Нейтропения часто наблюдается при сочетанном применении оланзапина и вальпроата.

Прекращение приема препарата

При резком прекращении приема оланзапина в редких случаях ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) были зарегистрированы острые симптомы, например, потливость, бессонница, тремор, тревожность, тошнота или рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях, у пациентов, получавших оланзапин, нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) отмечалось клинически значимое удлинение интервала QT (интервал QT с коррекцией Фридерика [QTcF] > 500 миллисекунд [мс] при исходном показателе, равном QTcF < 500 мс) при отсутствии значимых различий с плацебо по частоте возникновения нежелательных явлений со стороны сердца. Как и в случае применения других антипсихотических препаратов, во время курса лечения оланзапином следует соблюдать осторожность, если этот препарат назначается одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTс, особенно у пожилых пациентов, пациентов с синдромом врожденного удлинения QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией, гипомагниемией.

Тромбоэмболия

На фоне терапии оланзапином нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) сообщалось о развитии венозной тромбоэмболии. Причинная связь симптомов тромбоэмболии вен с приемом оланзапина не установлена. Однако, поскольку пациенты с шизофренией часто имеют приобретенные факторы риска тромбоэмболии вен, следует выявлять все возможные факторы риска тромбоэмболии вен, например, неподвижность пациентов, и принимать профилактические меры.

Общая активность ЦНС

Учитывая основное влияние оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин проявляет антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов *in vitro*, он может блокировать эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судорожные припадки

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе судорожные припадки или подвергающихся воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. Судорожные припадки у пациентов, получающих оланзапин, наблюдаются нечасто. В большинстве этих случаев зарегистрированы судорожные припадки в анамнезе или факторы риска судорожных припадков.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях продолжительностью год и менее лечение оланзапином статистически значимо реже сопровождалось развитием ятрогенной дискинезии, требующей медикаментозной коррекции. Тем не менее, риск поздней дискинезии возрастает при долгосрочном лечении, поэтому при возникновении у пациента, получающего оланзапин, признаков или симптомов поздней дискинезии, следует рассмотреть возможность

снижения дозы или отмены оланзапина. После отмены терапии симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестировать.

Постуральная гипотензия

В клинических исследованиях оланзапина ортостатическая гипотензия нечасто наблюдалась у пожилых пациентов. Как и в случае приема других антипсихотических препаратов, рекомендуется периодически измерять АД пациентам старше 65 лет.

Внезапная остановка сердца со смертельным исходом

Согласно пострегистрационному опыту применения оланзапина был зафиксирован случай внезапной смерти. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании риск предполагаемой внезапной остановки сердца у пациентов, получавших оланзапин, был приблизительно в два раза выше, чем у пациентов, не получавших антипсихотические средства. Риск применения оланзапина в исследовании был сопоставим с риском атипичных антипсихотических средств, включенных в объединенный анализ.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Оланзапин не рекомендуется применять при лечении детей и подростков. Исследования, проведенные у пациентов в возрасте 13-17 лет, выявили различные нежелательные реакции, в том числе увеличение массы тела, изменение параметров метаболизма и повышение концентрации пролактина в крови.

Следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими препаратами центрального действия и этанолом.

Таблетки Эголанза содержат лактозу

Этот препарат содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с редкими наследственными нарушениями толерантности к галактозе, наследственным дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальные взаимодействия, оказывающие влияние на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, вещества, способные избирательно индуцировать или ингибировать этот изофермент, могут изменять метаболизм оланзапина.

Индукция изофермента CYP1A2

Курение и карбамазепин способны индуцировать метаболизм оланзапина, что может приводить к снижению концентрации последнего. Отмечалось повышение клиренса оланзапина от легкой до умеренной степени. Клинические последствия, вероятно, будут ограничен-

ными, однако, рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение с повышением дозы при необходимости.

Ингибирование изофермента CYP1A2

Флувоксамин, специфический ингибитор изофермента CYP1A2, значительно ингибирует метаболизм оланзапина. Среднее повышение C_{max} оланзапина после применения флувоксамина составляет в среднем 54% у некурящих женщин и 77% - у курящих мужчин. Среднее повышение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) составило 52% и 108% соответственно. Пациентам, применяющим флувоксамин или иные ингибиторы изофермента CYP1A2, такие как ципрофлоксацин, следует назначать меньшую дозу оланзапина. В начале терапии препаратами, относящимися к ингибиторам изофермента CYP1A2, следует рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина.

Снижение биодоступности

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина, принятого внутрь, на 50-60%, поэтому его следует применять за 2 ч до или после применения оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор изофермента CYP2D6), однократные дозы антацидов (алюминий- и магнийсодержащие) или циметидин не оказывали значимого влияния на фармакокинетику оланзапина.

Способность оланзапина влиять на другие лекарственные препараты

Оланзапин может подавлять эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Оланзапин не ингибирует основные изоферменты цитохрома P450 *in vitro* (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Согласно результатам исследований *in vivo* не ожидается особого взаимодействия с оланзапином следующих препаратов: трициклических антидепрессантов (метаболизируемых преимущественно с участием изофермента CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и CYP2C19).

Оланзапин не вступал во взаимодействие с литием и бипериденом.

Терапевтический мониторинг плазменной концентрации вальпроата не выявил необходимости коррекции дозы вальпроата после начала его применения с оланзапином.

Общая активность центральной нервной системы (ЦНС)

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

Совместное применение оланзапина с противопаркинсоническими лекарственными средствами (ЛС) у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

Интервал QTc

Следует соблюдать осторожность при применении оланзапина с ЛС, удлиняющими интервал QTc.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследований применения оланзапина у беременных женщин не проводилось.

Пациентки должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения оланзапином им необходимо сообщать об этом своему лечащему врачу. Из-за недостаточного опыта применения во время беременности препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода.

Были получены спонтанные сообщения о том, что новорожденные, чьи матери принимали оланзапин в течение третьего триместра беременности, подвержены риску развития НР, включая экстрапирамидные симптомы и (или) симптомы отмены, которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось о случаях развития возбуждения, гипертонии, гипотонии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме и нарушении питания. В связи с этим, новорожденные, чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под наблюдением.

Лактация

В исследованиях было выявлено, что оланзапин проникает в грудное молоко кормящих здоровых женщин. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1,8% дозы оланзапина матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью во время терапии оланзапином.

Фертильность

Влияние на фертильность неизвестно.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводились. Поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение, пациентам следует проявлять осторожность при работе с механизмами, включая управление транспортными средствами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми НР (наблюдавшимися у $\geq 1\%$ пациентов), связанными с применением оланзапина в клинических исследованиях, были: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина (ХС), глюкозы и триглицеридов (ТГ), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия,

паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзиторное бессимптомное повышение активности печеночных аминотрансфераз, кожная сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), креатинфосфокиназы (КФК), повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, отеки. В приведенной ниже таблице перечислены НР и отклонения лабораторных показателей, выявленные в клинических исследованиях и по данным спонтанных сообщений.

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных эффектов, отмеченных при приеме препарата, приведена в соответствии с классификацией ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неуточненной частоты (невозможно определить на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Часто: эозинофилия, лейкопения¹⁰, нейтропения¹⁰.

Редко: тромбоцитопения¹.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: гиперчувствительность¹¹.

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

Очень часто: увеличение массы тела¹.

Часто: повышение концентрации ХС^{2,3}, глюкозы⁴, ТГ^{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 синдром (ЗНС)¹², синдром «отмены»^{7,12}.

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: брадикардия, удлинение интервала QTc.

Редко: желудочковая тахикардия/ фибрилляция 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.

Желудочно-кишечные нарушения:

Часто: слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту.

Нечасто: вздутие живота⁹, повышенное слюноотделение.

Редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Часто: преходящее бессимптомное повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения.

Редко: гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный)¹¹.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: кожная сыпь.

Нечасто: реакция фотосенсибилизации, алопеция.

Частота неизвестна: лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Часто: артралгия⁹.

Редко: рабдомиолиз¹¹.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

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

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:

Частота неизвестна: синдром «отмены» у новорожденных.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

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 нарушения и реакции в месте введения:

Часто: астения, усталость, отек, лихорадка¹⁰.

Лабораторные и инструментальные данные:

Очень часто: повышение концентрации пролактина в плазме⁸.

Часто: повышение активности ЩФ¹⁰, КФК¹¹, ГГТ¹⁰, повышение концентрации 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 (ХС, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ТГ) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

³ Наблюдалось увеличение концентрации ХС от нормальных значений натошак (<5,17 ммоль/л) до повышенных (>6,2 ммоль/л). Изменение концентрации ХС от пограничных показателей натошак (>5,17 - <6,2 ммоль/л) до повышенных (>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 (>5,56 - <7 ммоль/л) до повышенных (>7 ммоль/л) было очень частым.

⁵ Наблюдалось увеличение концентрации ТГ от нормальных значений натошак (<1,69 ммоль/л) до повышенных (>2,26 ммоль/л). Изменение концентрации ТГ от пограничных показателей натошак (>1,69 - <2,26 ммоль/л) до повышенных (>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 (ВГН) 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 ВГН.

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 в пострегистрационном периоде применения с определенной частотой.

¹² Нежелательные реакции, зафиксированные в пострегистрационном периоде 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 ХС/ЛПНП/липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) или ТГ, 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.

Прочие особые популяции

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных НР, чем при применении плацебо. Очень частыми НР, 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 НР 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Армения

«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60)83-00-73, (+374 10)23-08-96, (+374 10)23-16-82

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы:

Очень частыми (частота $\geq 10\%$) симптомами при передозировке оланзапина являются тахикардия, психомоторное возбуждение/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные расстройства, нарушения сознания различной степени тяжести (от седативного эффекта до комы).

Прочие клинически значимые последствия передозировки включают делирий, судороги, кому, ЗНС, угнетение дыхания, аспирацию, повышение или снижение артериального давления (АД), аритмии ($< 2\%$ случаев передозировки), остановку сердца и дыхания.

Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза с благоприятным исходом (выживание) - 2000 мг (2 г) оланзапина.

Лечение:

Специфического антидота не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Показаны стандартные при передозировке процедуры, такие как промывание желудка, назначение активированного угля. Одновременный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50 - 60%. Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль жизненно важных функций организма, включая коррекцию артериальной гипотензии, нарушения кровообращения и поддержание дыхательной функции. Не следует применять симпатомиметики (в т.ч. эпинефрин, допамин и другие), которые являются агонистами бета-адренорецепторов (стимуляция этих рецепторов может усугублять снижение АД). В целях выявления возможной аритмии следует проводить мониторинг сердечно-сосудистой деятельности. Тщательное медицинское наблюдение и мониторирование следует продолжать до выздоровления пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH03

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком), обладающим широким фармакологическим профилем за счет влияния на ряд рецепторных систем.

В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к различным рецепторам: серотониновым (5-HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆), дофаминовым (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), мускариновым холинорецепторам (M₁₋₅), адренергическим (α_1) и гистаминовым (H₁) рецепторам.

В экспериментах на животных выявлен антагонизм оланзапина к серотониновым (5HT), дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vivo* и *in vitro* 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, оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в более низких дозах, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других нейролептиков оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «анксиолитического» теста. Статистически достоверно обеспечивает редукцию продуктивных (бред, галлюцинации и др.) и негативных расстройств.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 5-8 часов. Всасывание 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.

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

После приема внутрь средний период полувыведения ($T_{1/2}$) оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период $T_{1/2}$ 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 (НР).

У женщин по сравнению с мужчинами средний $T_{1/2}$ 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.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами отсутствовали значимые различия среднего $T_{1/2}$ (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.

Печеночная недостаточность

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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ оланзапина невелика в сравнении с общей вариабельностью между пациентами.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Эголанза, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая
лактозы моногидрат
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)
кросповидон
магния стеарат

Состав оболочки:

гипромеллоза
краситель хинолиновый желтый (Е 104)

опадрай Y-1-7000 белый: гипромеллоза (62,5 %), титана диоксид (E 171) (31,25 %), макрогол 400 (6,25 %).

Эголанза, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая
лактозы моногидрат
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)
кросповидон
магния стеарат

Состав оболочки:

гипромеллоза
краситель хинолиновый желтый (E104)
опадрай Y-1-7000 белый: гипромеллоза (62,5 %), титана диоксид (E171) (31,25 %), макрогол 400 (6,25 %).

Эголанза, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая
лактозы моногидрат
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)
кросповидон
магния стеарат

Состав оболочки:

гипромеллоза
краситель хинолиновый желтый (E 104)
опадрай Y-1-7000 белый: гипромеллоза (62,5 %), титана диоксид (E 171) (31,25 %), макрогол 400 (6,25 %).

Эголанза, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая
лактозы моногидрат
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)
кросповидон
магния стеарат

Состав оболочки:

гипромеллоза
краситель хинолиновый желтый (E 104)

опадрай Y-1-7000 белый: гипромеллоза (62,5 %), титана диоксид (Е 171) (31,25 %), макрогол 400 (6,25 %).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг.

По 7 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (полиамид/алюминиевая фольга/ПВХ)//алюминиевой фольги. 4 или 8 блистеров вместе с листком-вкладышем упакованы в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (+36-1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Тел: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33

Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж

Телефон: +374-10-574686

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЕАЭС ЛП-№(000618)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 05.03.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эголанза доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.