

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

Оланзапин Медисорб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Оланзапин Медисорб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оланзапин.

Оланзапин Медисорб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг оланзапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Оланзапин Медисорб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг оланзапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза и краситель пунцовый [Понсо 4 R] (см. раздел 4.3 и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Оланзапин Медисорб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого с розоватым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро жёлтого цвета.

Оланзапин Медисорб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета. На поперечном разрезе ядро жёлтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Оланзапин Медисорб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет:

- для лечения шизофрении;
- при поддерживающей и длительной терапии у пациентов с шизофренией, у которых наблюдался эффект от лечения на начальном этапе;
- для лечения маниакального эпизода умеренной или тяжелой степени тяжести;
- для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых он показал эффективность при лечении маниакального эпизода.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Маниакальный эпизод

Начальная доза составляет 15 мг 1 раз в сутки при монотерапии или 10 мг в сутки в составе комбинированной терапии (с литием или вальпроатом).

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам, получавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, для предотвращения рецидивов следует продолжать терапию в той же дозе. При развитии нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода, следует продолжать терапию оланзапином (с коррекцией дозы в случае необходимости), на фоне дополнительной терапии для лечения симптомов расстройства настроения в соответствии с клиническими показаниями.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода и предотвращения рецидивов биполярного расстройства суточная доза может быть скорректирована в диапазоне от 5 мг до 20 мг в сутки. Повышение начальной дозы следует осуществлять только после надлежащего клинического обследования. Повышение дозы должно проводиться с интервалами не менее 24 часов.

При прекращении лечения оланзапином дозу препарата следует снижать постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Минимальная начальная доза (5 мг в сутки) обычно не назначается, но ее применение должно быть рассмотрено у пациентов ≥ 65 лет, если этого требует клиническое состояние конкретного пациента.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью следует начинать лечение с минимальной дозы (5 мг в сутки).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью следует начинать лечение с минимальной дозы (5 мг в сутки). При печеночной недостаточности умеренной степени тяжести (цирроз, класс А или В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, при необходимости дозу следует увеличивать с осторожностью.

Курение

Начальная доза и диапазон доз, как правило, не нуждаются в изменениях в зависимости от того, курит ли пациент или нет. Метаболизм оланзапина может быть ускорен курением. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, в случае необходимости доза оланзапина может быть увеличена.

При наличии более одного фактора, которые могут привести к замедлению метаболизма (пациенты женского пола, пожилого возраста, некурящие) может быть рекомендовано снижение начальной дозы. Повышение дозы у таких пациентов, при наличии показаний, необходимо проводить консервативно.

Дети

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

Способ применения

Внутрь, независимо 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.;
- детский возраст до 18 лет;
- редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Клиническое улучшение при лечении антипсихотическим средством может наступать в период от нескольких дней до нескольких недель. Требуется тщательное наблюдение за пациентами в этот период.

Психоз на фоне деменции и/или нарушения поведения

Оланзапин не показан для лечения психоза, связанного с деменцией и/или нарушений поведения ввиду повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительность от 6 до 12 недель) у пожилых пациентов (средний возраст 78 лет) с психозом на фоне деменции и/или с нарушениями поведения отмечалось двукратное

увеличение случаев смерти в группе оланзапина по сравнению с группой плацебо (3,5% и 1,5% соответственно). Более высокий уровень смертности не связан с дозой оланзапина (средняя доза 4,4 мг) или с длительностью лечения. Факторы риска, которые могут влиять на предрасположенность этой группы пациентов к более высокой смертности при лечении оланзапином, включают возраст >65 лет, дисфагию, седацию, недостаточное питание и обезвоживание, наличие патологии легких (например, пневмония с аспирацией или без нее) или сочетанное применение с бензодиазепинами. Однако частота летальных исходов была выше у пациентов, получавших терапию оланзапином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, независимо от этих факторов риска.

В тех же клинических исследованиях отмечались цереброваскулярные нежелательные явления (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи с летальным исходом. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалась в три раза более высокая частота цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов в группе оланзапина по сравнению с группой плацебо (1,3% против 0,4% соответственно). Все пациенты с цереброваскулярными нарушениями, получавшие оланзапин и плацебо, имели предшествующие факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений. Возраст >75 лет и деменция сосудистого или смешанного типа определялись как факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений на фоне лечения оланзапином. В ходе данных исследований эффективность оланзапина не была установлена.

Болезнь Паркинсона

Не рекомендуется применение оланзапина при лечении психозов, индуцированных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона.

В клинических исследованиях усугубление симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинации отмечались очень часто и с более высокой частотой, чем в группе плацебо, а эффективность при лечении психотических симптомов оланзапином не превышала 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 прием в той же дозе на протяжении всего исследования. Начальная доза оланзапина составляла 2,5 мг в сутки и могла быть увеличена до максимальной – 15 мг в сутки по решению исследователя.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. Редкие случаи ЗНС также были зарегистрированы и при применении

оланзапина. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома включают гиперпирексию, ригидность мышц, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нерегулярный пульс или артериальное давление (АД), тахикардия, диафорез и нарушение сердечного ритма). Дополнительные признаки могут включать повышение концентрации креатининфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома или значительное необъяснимое повышение температуры тела без других симптомов злокачественного нейролептического синдрома требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет (СД)

Нечасто отмечались случаи гипергликемии и/или развития или декомпенсации СД, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом. В некоторых случаях отмечалось повышение массы тела, которое могло послужить предрасполагающим фактором. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг пациентов с СД и пациентов с факторами риска развития СД в соответствии со следующими указаниями: измерение исходной концентрации глюкозы крови, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии ежегодно. У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, в том числе препарат Оланзапин Медисорб, необходимо проверять наличие признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия, слабость). Пациентам с СД или факторами риска возникновения СД необходим регулярный мониторинг концентрации глюкозы крови. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела: перед началом лечения, через 4, 8 и 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 3 месяца.

Изменение липидного профиля

В ходе плацебо-контролируемых исследований, у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного спектра. Изменения липидного профиля необходимо корректировать в соответствии с клинической необходимостью, особенно у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушений липидного обмена. У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, в том числе препарат Оланзапин Медисорб, необходимо регулярно проверять липидный профиль в соответствии с рекомендациями: перед началом лечения, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то, что оланзапин проявлял антихолинергическую активность в

исследованиях *in vitro*, применение оланзапина в клинических исследованиях выявило низкую частоту связанных с ней осложнений. Однако, поскольку клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина пациентам с клинически значимой гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными состояниями.

Нарушения функции печени

Часто, особенно на ранних этапах терапии, отмечалось транзиторное бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Особая осторожность необходима при увеличении концентрации АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови у пациентов с симптомами нарушения функции печени, с ранее диагностированными состояниями, связанными с ограничением функционального резерва печени или у пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксическими препаратами. При диагностировании гепатита (в том числе гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного) применение оланзапина следует прекратить.

Нейтропения

С осторожностью следует применять оланзапин у пациентов с низким числом лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови; у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению; у пациентов с лекарственным угнетением функции костного мозга в анамнезе; у пациентов с угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией; а также у пациентов с эозинофилией или миелопролиферативными заболеваниями. О случаях развития нейтропении часто сообщалось при одновременном применении оланзапина и вальпроата.

Прекращение терапии

В редких случаях ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) при резком прекращении применения оланзапина отмечались следующие острые симптомы: потоотделение, бессонница, тремор, тревожность, тошнота или рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях клинически значимое удлинение интервала QTc (коррекция QT по формуле Фридерика [QTcF] > 500 миллисекунд (мс) в любой момент времени после начала лечения при исходном QTcF < 500 мс) встречалось нечасто ($0,1\% - 1\%$) у пациентов, получавших оланзапин, с отсутствием значимых различий в сопутствующих осложнениях со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако

следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина совместно с препаратами, увеличивающими интервал QTc, особенно у пациентов пожилого возраста с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией и гипомagneмией.

Тромбоэмболия

Нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) сообщалось о случаях временной связи между развитием венозной тромбоэмболии и терапией оланзапином. Наличие причинно-следственной связи между приемом оланзапина и венозной тромбоэмболией не установлено. Однако учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития тромбоэмболии, следует выявлять все возможные факторы риска данного осложнения, в том числе, иммобилизацию пациентов, и принимать необходимые меры по профилактике.

Общая активность в отношении ЦНС

С учётом основного действия оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин может проявлять антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов в условиях *in vitro*, он может быть антагонистом эффектов прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судороги

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной активности. Случаи судорог нечасто встречались у пациентов, принимающих оланзапин, и в большинстве этих случаев сообщалось о наличии судорог в анамнезе или о факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях, продолжительностью до года, лечение оланзапином достоверно реже сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции. Однако следует учитывать увеличение риска поздней дискинезии при длительной терапии нейролептиками. При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется снижение дозы или отмена оланзапина. Симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестировать после отмены препарата.

Постуральная гипотензия

Постуральная гипотензия нечасто наблюдалась в клинических исследованиях оланзапина у пожилых пациентов. Рекомендуется периодически измерять АД у пациентов старше 65 лет.

Внезапная сердечная смерть

По результатам постмаркетинговых наблюдений оланзапина был зафиксирован случай внезапной смерти. В ретроспективном наблюдательном исследовании риск предполагаемой внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших оланзапин, был приблизительно вдвое выше такового у пациентов, не принимавших нейролептики. В данном исследовании риск при применении оланзапина был сопоставим с риском при применении атипичных нейролептиков, включенных в объединенный анализ.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат Оланзапин Медисорб содержат в своем составе лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3.).

Краситель пунцовый [Понсо 4R]

Препарат Оланзапин Медисорб (для дозировки 10 мг) содержит краситель пунцовый [Понсо 4 R], который может вызвать аллергические реакции (см. раздел 4.3.).

Дети

Оланзапин не рекомендуется к применению у детей и подростков (см. раздел 4.3.). Исследования с участием пациентов в возрасте 13–17 лет выявили различные нежелательные реакции (НР), включая прирост массы тела, изменения метаболических показателей и повышение концентрации пролактина.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальные взаимодействия, оказывающие влияние на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется с участием изофермента CYP1A2, метаболизм оланзапина может изменяться под действием ингибиторов или индукторов изоферментов цитохрома P450, проявляющих специфическую активность в отношении изофермента CYP1A2.

Индукция изофермента CYP1A2

Метаболизм оланзапина может быть индуцирован курением или применением карбамазепина, что может приводить к снижению концентрации оланзапина. Отмечалось лишь небольшое или умеренное увеличение клиренса оланзапина. Клинические проявления, скорее всего, будут ограниченными, однако рекомендован клинический мониторинг, и, в случае необходимости, повышение дозы оланзапина.

Ингибирование изофермента CYP1A2

Флувоксамин, специфический ингибитор изофермента CYP1A2, значительно подавляет метаболизм оланзапина. Максимальная концентрация оланзапина (C_{max}) после применения флувоксамина в среднем увеличивалась на 54% у некурящих пациенток женского пола и на 77% у курящих пациентов мужского пола, а показатель AUC (площадь под кривой «концентрация-время») оланзапина в среднем увеличивался на 52% и 108%, соответственно. Следует рассмотреть возможность назначения более низкой начальной дозы оланзапина у пациентов, применяющих флувоксамин или другие ингибиторы изофермента CYP1A2, например, ципрофлоксацин. В начале применения препаратов, относящихся к ингибиторам изофермента CYP1A2, на фоне приема оланзапина следует рассмотреть возможность снижения дозы последнего.

Снижение биодоступности

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина после приема внутрь на 50-60% и должен применяться как минимум за 2 часа до или после применения оланзапина. Флуоксетин (ингибитор изофермента CYP2D6), однократные дозы антацидов (алюминий-, магнийсодержащие) или циметидин не оказывали значимого влияния на фармакокинетику оланзапина.

Способность оланзапина влиять на другие лекарственные препараты

Оланзапин может подавлять воздействие прямых и непрямых агонистов дофамина. Оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP450 *in vitro* (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Согласно результатам исследований *in vivo* не ожидается особого взаимодействия с оланзапином следующих препаратов: трициклических антидепрессантов (метаболизируемых в основном с участием изофермента CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не вступал во взаимодействие с литием и бипериденом.

Мониторинг концентрации вальпроата в плазме крови не выявил необходимости коррекции дозы вальпроата после начала его применения с оланзапином.

Общая активность центральной нервной системы (ЦНС)

Необходимо проявлять осторожность при применении оланзапина у пациентов, употребляющих алкоголь или получающих лекарственные препараты, которые вызывают угнетение ЦНС.

Совместное применение оланзапина с противопаркинсоническими средствами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

Интервал QTc

Следует проявлять осторожность при применении оланзапина совместно с препаратами, способными удлинять 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 сообщить об этом своему лечащему врачу. Из-за недостаточного опыта применения оланзапина во время беременности, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода.

У новорожденных, чьи матери принимали нейролептики (включая оланзапин) в III триместре беременности, существует риск развития НР, включая экстрапирамидные расстройства и симптомы синдрома «отмены», различные по тяжести и продолжительности. Сообщалось о случаях развития возбуждения, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и нарушения сосания. В связи с этим новорожденные, чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под наблюдением.

Лактация

В исследовании было выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. 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

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентам, принимающим оланзапин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми НР (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.

Резюме нежелательных реакций

В следующей таблице представлены НР и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах каждой группы частоты встречаемости НР перечислены в порядке убывания степени серьезности. Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть определена на основании имеющихся данных).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
	Эозинофилия, лейкопения ¹⁰ , нейтропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения со стороны иммунной системы				
		Гиперчувствительность ¹¹		
Нарушения метаболизма и питания				
Увеличение массы тела ¹	Повышение концентрации холестерина ^{2,3} , повышение концентрации глюкозы ⁴ , повышение концентрации триглицеридов ^{2,5} , глюкозурия, повышение аппетита	Развитие или декомпенсация СД, 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 ,	Судороги у пациентов с	Злокачественный нейрорептически	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	паркинсонизм ⁶ , дискинезия ⁶	судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог ¹¹ , дистония (включая окулогирный криз) ¹¹ , поздняя дискинезия ¹¹ , амнезия ⁹ , дизартрия, синдром беспокойных ног, заикание	й синдром ¹² , синдром «отмены» ^{7,12}	
Нарушения со стороны сердца				
		Брадикардия, удлинение интервала QT _c	Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, внезапная смерть ¹¹	
Нарушения со стороны сосудов				
Ортостатическая гипотензия ¹⁰		Тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен)		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
		Носовое кровотечение ⁹		
Желудочно-кишечные нарушения				
	Слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту	Вздутие живота ⁹ , повышенное слюноотделение	Панкреатит ¹¹	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Преходящее бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний		Гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) ¹¹	

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	период лечения			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	Сыпь	Реакция фотосенсибилизации, алопеция		Лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системным и симптомам и (DRESS синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиз ¹¹	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
		Недержание мочи, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания ¹¹		
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния				
				Синдром «отмены» у новорожденных
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				
	Эректильная дисфункция у мужчин, снижение либидо у мужчин и у женщин	Аменорея, увеличение молочных желез, галакторея у женщин, гинекомастия/увеличение молочных желез у мужчин	Приапизм ¹²	
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	Астения, усталость, отек, лихорадка ¹⁰			
Лабораторные и инструментальные данные				
Повышение концентрации пролактина в плазме ⁸	Повышение концентрации щелочной фосфатазы ¹⁰ , повышенная концентрация	Повышение концентрации общего билирубина		

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
	креатинфосфокиназы ¹¹ , повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы ¹⁰ , повышенная концентрация мочевой кислоты ¹⁰			

¹ Для всех групп пациентов, независимо от индекса массы тела, 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 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 НР, зафиксированные во время клинических исследований с оланзапином.

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

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

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

Долгосрочная экспозиция (не менее 48 недель)

Количество пациентов, у которых отмечались нежелательные, клинически значимые изменения массы тела (увеличение), концентрации глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/липопротеидов высокой плотности 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.

Особые группы пациентов

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 нежелательных явлений была выше на фоне применения оланзапина, чем в группе плацебо.

В одном из клинических исследований у пациентов с биполярной манией, комбинированная терапия оланзапином с вальпроатом в 4,1% случаев приводила к развитию нейтропении, потенциальным предрасполагающим фактором которой была высокая концентрация вальпроата в плазме крови. Применение оланзапина в комбинации с препаратами лития или вальпроата приводило к увеличению частоты ($\geq 10\%$) развития тремора, сухости во рту, повышения аппетита и увеличению массы тела. Также часто сообщалось о расстройстве речи. Во время терапии оланзапином в комбинации с препаратами лития или дивальпроекса, увеличение исходной массы тела на $\geq 7\%$ наблюдалось у 17,4% пациентов в рамках кратковременного курса лечения (до 6 недель).

Долгосрочный курс лечения оланзапином (до 12 месяцев) для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством приводил к увеличению исходной массы тела на $\geq 7\%$ у 39,9% пациентов.

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/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Другие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали делирий, судороги, кому, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирацию, повышение и снижение АД, сердечные аритмии ($< 2\%$ случаев передозировки) и остановку сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) – 2000 мг.

Лечение

Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Могут быть показаны стандартные процедуры при передозировке (промывание желудка, прием активированного угля). Совместный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при

приеме внутрь до 50–60 %.

Следует обеспечить симптоматическое лечение и контроль функций жизненно важных органов в зависимости от клинической картины, включая лечение артериальной гипотензии и сосудистого коллапса и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики, которые являются агонистами бета-адренорецепторов, так как стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию. Необходимо обеспечить контроль сердечно-сосудистых показателей для выявления возможной аритмии. Тщательное наблюдение за состоянием пациента необходимо до полного его выздоровления.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: N05AH03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к серотониновым 5-HT_{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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 мг до 20 мг показано, что концентрация оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе.

Распределение

При концентрации в плазме крови от 7 до 1000 нг/мл, с белками плазмы связывается около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и с α_1 -кислотным 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 оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период полувыведения был замедлен (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 НР.

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

Почечная недостаточность

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.

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 период полувыведения оланзапина был дольше, чем аналогичный показатель у курящих пациентов (38,6 ч и 30,4 ч), а клиренс – ниже (18,6 л/ч и 27,7 л/ч).

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Оланзапин Медисорб, 5 мг, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро:

Лактозы моногидрат

Крахмал картофельный

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный (аэросил) (А-380)

Состав пленочной оболочки для дозировки 5 мг¹:

Гипромелоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (HPMC 2910, E464)

Лактозы моногидрат

Титана диоксид (E171)

Макрогол (ПЭГ, E1521)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид желтый (E172)

Индигокармина алюминиевый лак (E132)

Состав пленочной оболочки для дозировки 10 мг¹:

Гипромелоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (HPMC 2910, E464)

Лактозы моногидрат

Титана диоксид (E171)

Макрогол (ПЭГ, E1521)

Краситель пунцовый [Понсо 4R] (E124)

Краситель хинолиновый желтый (E104)

¹ - OPADRY® II (32F240016, 32F240015) или смесь для покрытия пленочной оболочкой идентичного состава.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Тел./факс: +7 (342) 259-41-41

Адрес электронной почты: info@medisorb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Медисорб»

614101, Пермский край, г.о. Пермский, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б, к. 1

Тел./факс: +7 (342) 259-41-41

Адрес электронной почты: info@medisorb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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