

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Зипрекса Зидис, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Зипрекса Зидис, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оланзапин.

Зипрекса Зидис, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 5,00 мг оланзапина.

Зипрекса Зидис, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 10,00 мг оланзапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам, метилпарагидроксибензоат натрия, пропилпарагидроксибензоат натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые таблетки желтого цвета. Форма поверхности таблетки соответствует форме ячейки блистера.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Зипрекса Зидис показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше.

Зипрекса Зидис показан для лечения шизофрении.

Зипрекса Зидис эффективен при поддерживающей и длительной терапии у пациентов с шизофренией, у которых наблюдался эффект от лечения на начальном этапе.

Зипрекса Зидис показан для лечения маниакального эпизода умеренной или тяжелой степени тяжести.

Зипрекса Зидис показан 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 один раз в сутки.

Маниакальный эпизод

Начальная доза составляет 15 мг один 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 один 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. Оланзапин можно назначать вне зависимости от приема пищи, поскольку употребление пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

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 почечной и/или печеночной недостаточностью

Пациентам с почечной и/или 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 Зипрекса Зидис противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, быстро растворяются в слюне, и легко проглатываются. Вынуть таблетку изо рта нерастворенной затруднительно. Брать таблетку из блистера следует сухими руками. Из-за хрупкости таблетку следует принимать сразу после извлечения из блистера. Кроме того, непосредственно перед приемом таблетку можно растворить в стакане воды или другой жидкости (апельсиновый сок, яблочный сок, молоко или кофе).

Оланзапин можно принимать независимо от приема пищи, так как пища не влияет на всасывание оланзапина.

Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, биоэквивалентны таблеткам оланзапина, покрытым пленочной оболочкой, и имеют сходную скорость и степень всасывания. Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта применяются в том же количестве и с той же частотой, что и таблетки оланзапина, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, могут применяться вместо таблеток оланзапина, покрытых пленочной оболочкой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к оланзапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 18 лет.
- Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.
- Фенилкетонурия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Клиническое улучшение при лечении антипсихотическими средствами 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 на фоне деменции и/или нарушений поведения ввиду повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью 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)

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. Редкие случаи ЗНС также были зарегистрированы и при применении оланзапина. Клинические проявления ЗНС включают гиперпирексию, ригидность мышц, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, диaphoreз и нарушение сердечного ритма). Дополнительные признаки могут включать повышение концентрации креатининфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления ЗНС или значительное необъяснимое повышение температуры тела без других симптомов ЗНС требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто отмечались случаи гипергликемии и/или развития или декомпенсации сахарного диабета, 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 сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета 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 Зипрекса Зидис, необходимо проверять наличие признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия, слабость). Пациентам с сахарным диабетом или факторами риска возникновения сахарного диабета 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 Зипрекса Зидис, 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] 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 центральной нервной системы (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 артериальное давление 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

Препарат содержит аспартам – источник фенилаланина. Может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат натрия и пропилпарагидроксибензоат натрия; может вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

Дети

Оланзапин противопоказан к применению у детей и подростков. Исследования с участием пациентов в возрасте 13–17 лет выявили различные нежелательные реакции, 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 ЦНС

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

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 нейрорептики (включая оланзапин) в III триместре беременности, существует риск развития нежелательных реакций, 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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися у ≥ 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

Ниже представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьезности. Нежелательные реакции распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: эозинофилия, лейкопения¹⁰, нейтропения¹⁰.

Редко: тромбоцитопения¹¹.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: гиперчувствительность¹¹.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: увеличение массы тела¹.

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

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

Редко: гипотермия¹².

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость.

Часто: головокружение, акатизия⁶, паркинсонизм⁶, дискинезия⁶.

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

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

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: брадикардия, удлинение интервала QTc.

Редко: желудочковая тахикардия/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: панкреатит¹¹.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: преходящее бессимптомное повышение концентрации «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: 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 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 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 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.

Описание отдельных нежелательных реакций

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 (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.

Прочие особые популяции

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 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.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 артериального давления, 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) – 2 г.

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 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; мускариновым M₁₋₅; адренергическим α₁ и гистаминовым H₁ рецепторам. В исследованиях на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых 5HT₂ рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D₂ рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более

низких, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других нейролептиков, оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «анксиолитического» теста.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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.

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 оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста (см. подраздел «Лица пожилого возраста») и пола.

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.

Лица пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период полувыведения был замедленным (51,8 ч), а клиренс был снижен (17,5 л/ч) по сравнению с аналогичными показателями у лиц более молодого возраста (33,8 ч и 18,2 л/ч, соответственно). Фармакокинетическая вариабельность не менялась в зависимости от возраста. У пациентов, страдающих шизофренией в возрасте старше 65 лет терапия оланзапином в дозах от 5 мг/сутки до 20 мг/сутки не сопровождалась изменением профиля нежелательных реакций.

Курящие пациенты

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Желатин

Маннитол

Аспартам

Метилпарагидроксибензоат натрия

Пропилпарагидроксибензоат натрия

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре от 15 до 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере из фольги алюминиевой ламинированной. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. На пачках картонных допускается наличие стикеров (контроль первого вскрытия).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Чеплафарм Реджистрейшн ГмбХ

Вейлер Штрассе 5е, 79540 Лёррах, Германия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ФАРМАГЕЙТ»

127322, г. Москва, ул. Яблочкова, д. 23-2-20.

Тел.: +7 (495) 991 91 71

Электронная почта: farmageit@mail.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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