

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

Оланзапин-СЗ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Оланзапин-СЗ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оланзапин

Оланзапин-СЗ, 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: лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) (см. раздел 4.4.).

Оланзапин-СЗ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг оланзапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

Таблетки на изломе светло-желтого цвета.

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

Препарат Оланзапин-СЗ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- *Шизофрения*

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки.

- *Маниакальный эпизод*

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

- *Предотвращение рецидивов биполярного расстройства*

Рекомендуемая начальная доза оланзапина – 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 до 20 мг в сутки. Повышение начальной дозы следует осуществлять только после

надлежащего клинического обследования. Повышение дозы проводится с интервалом 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. При наличии показаний повышение дозы у таких пациентов необходимо проводить консервативно.

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 (безопасность и эффективность на данный момент не установлены);
- пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Печеночная недостаточность, клинически значимая гипертрофия предстательной железы, закрытоугольная глаукома, паралитическая кишечная непроходимость.

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов с пониженным количеством лейкоцитов и/или нейтрофилов в периферической крови, обусловленным различными причинами; с признаками угнетения или токсического нарушения функции костного мозга под воздействием лекарственных препаратов (в анамнезе); с угнетением функции костного мозга, обусловленного сопутствующим заболеванием, радио- или химиотерапией (в анамнезе); с гиперэозинофилией или миелопролиферативным заболеванием.

Оланзапин следует применять с осторожностью у больных с эпилептическими припадками в анамнезе или при наличии факторов, снижающих порог судорожной готовности. У таких пациентов при лечении оланзапином судорожные припадки наблюдались редко.

С учетом основного действия оланзапина на центральную нервную систему (ЦНС), следует соблюдать осторожность при применении препарата Оланзапин-СЗ в сочетании с другими лекарственными средствами центрального действия и алкоголем.

Особые указания

Клиническое улучшение при лечении антипсихотическими средствами может наступить 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 (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), включающая случаи с летальным исходом. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалась в 3 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 исследования 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 отмечалось 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 предварительно 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 – это 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 (АД), тахикардия, диaporeз 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 нейрорептиков, 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 Оланзапин-СЗ, 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 Оланзапин-СЗ, 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 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 принимать 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 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 фактах 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.

Поступательная гипотензия

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

Внезапная сердечная смерть

По результатам пострегистрационных наблюдений 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 Оланзапин-СЗ содержит лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный). Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Дети

Препарат Оланзапин-СЗ противопоказан к применению у детей и подростков. Исследования с участием пациентов в возрасте 13–17 лет выявили различные нежелательные реакции, включая увеличение массы тела, изменения метаболических показателей и повышение концентрации пролактина.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальные взаимодействия, оказывающие влияния на оланзапин

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

Индукция изофермента CYP1A2

Биотрансформация оланзапина может быть индуцирована 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 биотрансформацию 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 и 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 исследования *in vivo* не ожидается особого взаимодействия с оланзапином следующих препаратов: трициклических антидепрессантов (биотрансформируемых в основном с участием изофермента CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) и диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин не вступил 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 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

Данные о применении оланзапина у беременных женщин отсутствуют. 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 (детей), чьи матери принимали нейролептики (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 (дети), чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под медицинским наблюдением.

Применение препарата Оланзапин-СЗ во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Лактация

Оланзапин проникает в грудное молоко человека в количестве, достаточном для оказания влияния на новорожденных (детей), находящихся на грудном вскармливании. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1,8 % дозы оланзапина матери (мг/кг).

В период лечения препаратом Оланзапин-СЗ грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Данные о влиянии оланзапина на фертильность у человека отсутствуют.

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

Препарат Оланзапин-СЗ оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам, принимающим данный препарат, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, поскольку оланзапин может вызывать сонливость.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшиеся 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, антихолинэргические 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. Нежелательные реакции систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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). В каждой частотной категории нежелательные реакции приводятся в порядке уменьшения их серьезности.

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	часто	эозинофилия, лейкопения ¹⁰ , нейтропения ¹⁰
	редко	тромбоцитопения ¹¹
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	гиперчувствительность ¹¹
Нарушения метаболизма и питания	очень часто	увеличение массы тела ¹
	часто	повышение концентрации холестерина ^{2,3} , повышение концентрации глюкозы ⁴ , 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 исходом ¹¹
	редко	гипотермия ¹²
Нарушения со стороны нервной системы	очень часто	сонливость
	часто	головокружение, акатизия ⁶ , паркинсонизм ⁶ , дискинезия ⁶
	нечасто	судороги у пациентов с 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
	редко	ЗНС ¹² , синдром «отмены» ^{7,12}
Нарушения со стороны сердца	нечасто	брадикардия, удлинение интервала QTc
	редко	желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, внезапная смерть ¹¹
Нарушения со стороны сосудов	очень часто	ортостатическая гипотензия ¹⁰
	нечасто	тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	носовое кровотечение ⁹
Желудочно-кишечные	часто	слабовыраженные, кратковременные

нарушения		антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту
	нечасто	вздутие живота ⁹ , повышенное слюноотделение
	редко	панкреатит ¹¹
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, алоpecia
	частота неизвестна	лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром)
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	часто	артралгия ⁹
	редко	рабдомиолиз ¹¹
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	нечасто	недержание мочи, задержка мочеиспускания, затрудненное начало мочеиспускания ¹¹
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	приапизм ¹²
Общие нарушения и реакции в месте введения	часто	астения, усталость, отек, лихорадка ¹⁰
Лабораторные и инструментальные данные	очень часто	повышение концентрации пролактина в плазме ⁸
	часто	повышение концентрации щелочной фосфатазы ¹⁰ , повышенная концентрация креатинфосфокиназы ¹¹ , повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы ¹⁰ , повышенная концентрация мочевой кислоты ¹⁰
	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 и 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 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 пострегистрационном опыте применения с определенной частотой.

¹² Нежелательные реакции, зафиксированные при пострегистрационном 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 (ЛПВП) или триглицеридов, с течением времени увеличивалось. У взрослых пациентов, закончивших 9–12-месячный курс терапии, скорость повышения концентрации глюкозы в крови замедлялась примерно через 6 месяцев.

Нежелательные реакции у особых групп пациентов

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций, чем при применении плацебо. Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина у данной группы пациентов, были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях с участием пациентов с психозом, индуцированным препаратами (агонистом дофамина), на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных

нежелательных реакций 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 (≥ 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему 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 частые (частота ≥ 10 %) симптомы – тахикардия, возбуждение/агрессивность, расстройство артикуляции, различные экстрапирамидные расстройства и нарушения сознания разной степени тяжести (от седативного эффекта до комы). Другие клинически значимые последствия передозировки оланзапина – делирий, судороги, ЗНС, угнетение дыхания, аспирация, повышение или снижение АД, аритмии сердца (< 2 % случаев передозировки), остановка сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом – 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) – 1500 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}, 5-HT₃, 5-HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; мускариновым M₁₋₅; адренергическим α_1 и гистаминовым H₁ рецепторам. В экспериментах на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 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, 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, C_{max} в плазме достигается через 5–8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 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 биотрансформируется 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) средний 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 до 20 мг/сутки не сопровождалась изменением профиля нежелательных реакций.

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 до 20 мг/сутки были сопоставимы).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика оланзапина с разными дозами в диапазоне от 1 до 20 мг имеет линейный характер.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <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 и 30,4 ч), а клиренс ниже (18,6 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

Ядро таблетки:

лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный)
повидон К 17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный)
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
кальция стеарат

Оболочка таблетки:

гипромеллоза
полисорбат-80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171

алюминиевый лак на основе красителя хинолиновый желтый Е 104

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

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 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в контурные ячейковые упаковки.

По 28, 30 или 90 таблеток в банки полимерные типа БП из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 1, 2, 3, 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем 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

НАО «Северная звезда»

Юридический адрес: 111524, г. Москва, вн.тер.г муниципальный округ Перово, ул. Электродная, д. 2, стр. 34, помещ. 47/2

тел/факс: (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское, г.п. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Оланзапин-СЗ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.09.2023 № 18246
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eacunion.org/>