

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Золафрен-свифт, 5 мг, таблетки диспергируемые
Золафрен-свифт, 10 мг, таблетки диспергируемые
Золафрен-свифт, 15 мг, таблетки диспергируемые
Золафрен-свифт, 20 мг, таблетки диспергируемые

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: Оланзапин

Золафрен-свифт, 5 мг, таблетки диспергируемые.

Каждая таблетка 5 мг таблетка содержит 5 мг оланзапина;

Золафрен-свифт, 10 мг, таблетки диспергируемые.

Каждая таблетка 10 мг таблетка содержит 10 мг оланзапина;

Золафрен-свифт, 15 мг, таблетки диспергируемые.

Каждая таблетка 15 мг таблетка содержит 15 мг оланзапина;

Золафрен-свифт, 20 мг, таблетки диспергируемые.

Каждая таблетка 20 мг таблетка содержит 20 мг оланзапина;

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам.

Одна таблетка 5 мг содержит 2,40 мг аспартама.

Одна таблетка 10 мг содержит 4,80 мг аспартама.

Одна таблетка 15 мг содержит 7,20 мг аспартама.

Одна таблетка 20 мг содержит 9,60 мг аспартама.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые

Таблетки круглой формы, с плоскоцилиндрической поверхностью, желтого цвета. Диаметр 6 мм, с гравировкой "5" на одной стороне и гладкие с другой стороны (для дозировки 5 мг);

Диаметром 8 мм, с гравировкой "10" на одной стороне и гладкие с другой стороны (для дозировки 10 мг);

Диаметром 9 мм, с гравировкой "15" на одной стороне и гладкие с другой стороны (для дозировки 15 мг);

Диаметром 10 мм, с гравировкой "20" на одной стороне и гладкие с другой стороны (для дозировки 20 мг).

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

Оланзапин показан к применению у взрослых:

- для лечения шизофрении;
- для лечения маниакальных эпизодов средней и тяжелой степени;
- для профилактики рецидивов у пациентов с биполярным расстройством у пациентов, у которых наблюдалась эффективность применения оланзапина при лечении маниакального эпизода (см. раздел 5.1)
- для длительной поддерживающей терапии у пациентов, которые хорошо отреагировали на лечение препаратом в начале лечения

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг в сутки.

Маниакальный эпизод: начальная доза составляет 15 мг в сутки однократно при монотерапии, или 10 мг в сутки при комбинированном лечении (см. пункт 5.1).

Профилактика повторных приступов биполярного расстройства – начальная доза составляет 10 мг в сутки. Пациенты, получающие оланзапин в лечении маниакального эпизода, для предотвращения рецидива должны продолжать принимать ту же дозу. В случае нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода лечение оланзапином следует продолжать (при необходимости, корректировать дозу), если существуют клинические показания, - применить дополнительное лечение аффективных симптомов.

При лечении шизофрении, маниакальных эпизодов и для предотвращения повторных приступов биполярного расстройства суточная доза может корректироваться в диапазоне от 5 до 20 мг в сутки, в зависимости от клинического состояния пациента. Увеличение рекомендованной начальной дозы рекомендуется только после повторной оценки клинического состояния и должно проводиться не раньше, чем через 24 часа. Оланзапин может приниматься независимо от приема пищи, поскольку пища не влияет на абсорбцию препарата. Если планируется прекратить прием оланзапина, нужно продумать схему постепенного снижения дозы препарата.

Таблетки Золафрен-свифт растворяются в ротовой полости. Следует положить таблетку в рот, где она быстро растворится в слюне и будет с легкостью проглочена. Из рта трудно удалить целую таблетку.

Поскольку таблетка диспергируемая очень хрупкая, ее следует принимать сразу после вскрытия блистера. Непосредственно перед введением таблетка может быть растворена в полном стакане воды или другого подходящего напитка (апельсиновом или яблочном соке, молоке или кофе).

Оланзапин в ородисперсных таблетках биоэквивалентен оланзапину в таблетках, покрытых оболочкой, демонстрируя аналогичные показатели скорости и степени усвоения. Доза и частота приемов препарата такие же, как для таблеток оланзапина, покрытых оболочкой. Оланзапин в форме таблеток, растворимых в ротовой полости может применяться как альтернатива оланзапину в форме таблеток, покрытых оболочкой.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Более низкая начальная доза (5 мг/сутки) обычно не рекомендуется, но ее следует учитывать у пациентов старше 65 лет, если это подтверждают клинические факторы (см. также пункт 4.4).

Пациенты с нарушенной функцией почек и (или) печени

Для этих пациентов следует рассмотреть возможность более низкой начальной дозы (5 мг). В случае умеренной печеночной недостаточности (цирроз печени класса А или В по Чайлд-Пью), начальная доза должна составлять 5 мг и увеличивать дозу следует с осторожностью.

Начальная доза и диапазон доз, применяемый у пациентов женского пола, обычно не требуют корректировки по сравнению с теми, которые используются у пациентов мужского пола.

Курящие

Начальная доза и диапазон доз, применяемый к некурящим пациентам, обычно не требуют корректировки по сравнению с теми, которые применяются к курящим пациентам. Метаболизм оланзапина может быть усилен курением табака. Рекомендуется

наблюдение клинического состояния, и при необходимости, увеличение дозы оланзапина (см. пункт 4.5).

При наличии более чем одного фактора, который может привести к замедлению метаболизма (женский пол, пожилой возраст, отказ от курения), следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы.

В тех случаях, когда считается необходимым увеличение дозы на 2,5 мг, следует использовать оланзапин в виде таблеток, покрытых оболочкой.

У этих пациентов повышение дозы, если указано, следует проводить с большей осторожностью.

Дети и подростки

Оланзапин не рекомендуется применять детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за отсутствия данных о безопасности и эффективности. Значительное увеличение веса и большие изменения концентрации липидов и пролактина были зафиксированы в краткосрочных исследованиях у подростков, чем у взрослых (см. пункты 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Способ применения

Применяется перорально.

Препарат Золафрен-свифт можно принимать вне зависимости от приема пищи, поскольку она не влияет на абсорбцию.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- пациенты с подтвержденным риском узкоугольной глаукомы.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Во время лечения антипсихотическими препаратами улучшение клинического состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. В этот период пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Психоз и/или расстройства поведения вследствие деменции

Оланзапин не рекомендуется пациентам с симптомами психоза и (или) поведенческими расстройствами, связанными с деменцией, из-за повышенной смертности и цереброваскулярным риском. В клинических плацебо-исследованиях (в течение 6-12 недель) у пациентов пожилого возраста (средний возраст 78 лет) с психозом, связанным с деменцией и (или) поведенческими расстройствами, вызванными деменцией, у пациентов, получавших оланзапин, наблюдалось увеличение смертности в 2 раза по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо (3,5% против 1,5% соответственно). Увеличение смертности не было связано с дозой оланзапина (средняя суточная доза составляла 4,4 мг) или продолжительностью лечения. Факторами риска, которые повышали смертность пациентов, были возраст >65 лет, дисфагия, седация, недоедание и обезвоживание, заболевания легких (например, пневмония с аспирацией или без нее) или параллельное применение бензодиазепинов. Несмотря на это, смертность была выше у пациентов, получавших оланзапин, чем у пациентов, получавших плацебо, независимо от этих факторов риска. В тех же клинических исследованиях были зафиксированы цереброваскулярные нежелательные реакции (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая летальные исходы. В группе, получавшей оланзапин, наблюдалось трехкратное увеличение частоты цереброваскулярных нежелательных явлений по сравнению с группой, получавшей плацебо (1,3% против 0,4% соответственно). Факторы риска присутствовали у всех пациентов, получавших оланзапин и плацебо, у которых выявились цереброваскулярные нарушения. Возраст >75 лет, сосудистая или смешанная деменция были определены как факторы риска цереброваскулярных нежелательных реакций, связанных с лечением оланзапином. Эффективность оланзапина в ходе этих исследований не была

установлена.

Болезнь Паркинсона

Оланзапин не рекомендуется для лечения психоза, вызванного агонистами дофамина, у пациентов с болезнью Паркинсона. В клинических исследованиях очень часто регистрировалось обострение симптомов паркинсонизма и галлюцинаций, которые случались чаще, чем при применении плацебо (см. также пункт 4.8), а оланзапин был не более эффективен, чем плацебо, при лечении психотических симптомов. Эти исследования требовали, чтобы состояние пациентов было стабильным, когда они принимали самую низкую эффективную дозу противопаркинсонических лекарственных препаратов (агонистов дофамина), и чтобы они получали одни и те же противопаркинсонические лекарственные препараты в постоянных дозах на протяжении всего исследования. Оланзапин вводили в дозе 2,5 мг/сутки, а затем увеличивали, по усмотрению исследователя – до максимума 15 мг/сутки.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС представляет собой потенциально опасное для жизни состояние, связанное с применением антипсихотических препаратов. Редкие случаи ЗНС также фиксировались при применении оланзапина. Клиническими проявлениями ЗНС являются: очень высокая температура, ригидность мышц, нарушение сознания и признаки нестабильности вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или колебания артериального давления, тахикардия, обильное потоотделение и аритмия). Кроме этого, может наблюдаться увеличение креатининфосфокиназы, миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. Если у пациента развиваются признаки и симптомы, свидетельствующие о ЗНС, или проявляется необъяснимая высокая температура без других клинических проявлений ЗНС, все антипсихотические препараты, включая оланзапин, следует отменить.

Гипергликемия и сахарный диабет

Гипергликемия и (или) развитие или обострение сахарного диабета со спорадическим кетоацидозом или комой фиксировались редко, включая некоторые случаи смертельных исходов (см. пункт 4.8). В некоторых случаях ранее сообщалось об увеличении массы тела, что может быть предрасполагающим фактором. Рекомендуется соответствующее клиническое наблюдение пациента в соответствии с рекомендациями для антипсихотического лечения, например, измерение уровня глюкозы в крови до начала лечения, через 12 недель после начала лечения оланзапином, а затем один раз в год. Пациенты, получающие любые антипсихотические препараты, включая Золафрен-свифт, должны находиться под наблюдением на наличие признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а пациенты с сахарным диабетом или факторами риска, предрасполагающими к сахарному диабету, должны регулярно проверяться на предмет ухудшения гликемического состояния. Следует регулярно контролировать массу тела, например, до начала лечения, через 4, 8 и 12 недель после начала лечения оланзапином, а затем ежеквартально.

Изменения концентрации липидов

В плацебо-клиническом исследовании у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения концентрации липидов (см. пункт 4.8). В случае изменения концентрации липидов, следует назначить соответствующее лечение, особенно пациентам с нарушениями липидного обмена и пациентам с факторами риска развития таких нарушений. Пациенты, получающие любые антипсихотические препараты, включая Золафрен-свифт, должны регулярно проверять концентрацию липидов в соответствии с рекомендациями по антипсихотическому лечению, например, перед началом лечения, через 12 недель после начала лечения оланзапином, и каждые 5 лет после этого.

Антихолинергическая активность

Хотя оланзапин обладает антихолинергической активностью *in vitro*, опыт клинических исследований выявил низкую частоту соответствующих симптомов. Однако, поскольку

клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, следует проявлять осторожность при его назначении пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и аналогичными состояниями.

Нарушения функции печени

На ранних этапах терапии прием препарата сопровождался преходящим, бессимптомным повышением уровней печеночных трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), особенно на ранних стадиях лечения препаратом. Следует соблюдать осторожность у пациентов с повышенным уровнем АЛТ и (или) АСТ, у пациентов с признаками и симптомами печеночной недостаточности, у пациентов с ранее существовавшими состояниями, связанными с нарушениями функций печени, и у пациентов, получающих гепатотоксические препараты. Следует прекратить применение оланзапина пациентам с гепатитом (включая гепатоцеллюлярное и холестатическое повреждение печени и смешанный характер повреждение печени).

Нейтропения

Следует соблюдать осторожность у пациентов с низким уровнем лейкоцитов и (или) нейтрофилов по любой причине, у пациентов, которые принимают лекарства, которые могут вызывать нейтропению, у пациентов с замедленным ингибированием препарата и (или) токсическим повреждением костного мозга, вызванным лекарствами, у пациентов с миелосупрессией, вызванной сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией, у пациентов с гиперэозинофилией или миелопролиферативным заболеванием. Нейтропения обычно отмечается у пациентов, получавших одновременно оланзапин и вальпроат (см. пункт 4.8).

Синдром отмены

Редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) при резком прекращении лечения оланзапином сообщалось об острых симптомах, такие как потливость, бессонница, тремор, беспокойство, тошнота или рвота.

Удлинение интервала QT

Во время клинических исследований значительная пролонгация интервала QT у пациентов, получавших оланзапин (скорректированная, согласно формуле Фредерики $[QTcF] > 500$ миллисекунд [мс] в любое время после начала исследования, для пациентов с интервалом $QTcF < 500$ мс до начала исследования) встречалась редко (от 1% до 1%). По сравнению с плацебо, не обнаружено никаких существенных различий в частоте сердечных нежелательных эффектов. Однако, как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при одновременном назначении оланзапина с другими лекарственными препаратами, которые вызывают удлинение интервала QT, особенно пожилым пациентам, пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда и сниженной концентрацией калия или магния в крови.

Тромбоэмболия

Во время лечения оланзапином нечасто ($> 0,1\%$ до $< 1\%$) фиксировалась тромботическая венозная тромбоэмболия. Связь между венозной тромбоэмболией и лечением оланзапином не установлена. Однако, поскольку пациенты с шизофренией часто имеют факторы риска венозной тромбоэмболии, все возможные факторы риска тромбоэмболии, например иммобилизация (неподвижность) пациентов, должны быть заранее определены и приняты соответствующие профилактические меры.

Общая активность центральной нервной системы

Поскольку оланзапин действует главным образом на центральную нервную систему, следует соблюдать осторожность при его одновременном применении с другими лекарственными средствами центрального действия и алкоголем. Оланзапин может действовать как антагонист прямых и непрямых агонистов дофамина, потому что

антагонизм оланзапина и дофамина был зафиксирован *in vivo*.

Судороги

Оланзапин следует назначать с осторожностью пациентам, у которых в анамнезе были судороги или которые подвержены факторам, снижающим порог судорожной готовности. Судороги у пациентов, получавших оланзапин, сообщалось редко. В большинстве из этих случаев, отмечалось наличие в анамнезе приступы судорог или факторы риска появления судорог.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях, продолжавшихся 1 год или менее, поздняя дискинезия наблюдалась со статистически меньшей частотой приема в случае приема оланзапина. Риск поздней дискинезии увеличивается при длительной терапии и поэтому, если у пациента, принимающего оланзапин, появляются признаки или симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть возможность снижения дозы или отмены препарата. Симптомы поздней дискинезии могут проявляться или нарастать и после отмены препарата.

Ортостатическая гипотензия

Среди пожилых пациентов во время клинических исследований наблюдались не частые случаи ортостатической гипотензии. Как и в случае других антипсихотических средств, пациентам старше 65 лет рекомендуется регулярный контроль артериального давления.

Внезапная сердечная смерть

Сообщалось о случаях внезапной остановки сердца у пациентов, принимавших оланзапин. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании риск внезапной смерти сердца среди пациентов, получавших оланзапин, был примерно в два раза выше, чем у пациентов, не принимавших антипсихотических препаратов. Это исследование в сводном анализе показало существование относительного риска внезапной сердечной смерти при применении оланзапина и других атипичных антипсихотических препаратов.

Дети и подростки

Оланзапин не показан для лечения детей и подростков. Исследования на пациентах в возрасте от 13 до 17 лет имели различные нежелательные эффекты, в том числе увеличение веса, изменение метаболических параметров и увеличение концентрации пролактина. Долгосрочные эффекты этих нежелательных реакций не были изучены и остаются неизвестными (см. пункты 4.8 и 5.1).

Вспомогательные вещества

Маннитол

Вызывает умеренное послабляющее действие.

Аспартам

Содержит фенилаланин, противопоказан людям с фенилкетонурией. Может нанести вред лицам с фенилкетонурией.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть препарат считается "без натрия".

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только среди взрослых.

Потенциальные лекарственные взаимодействия, влияющие на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется через CYP1A2, вещества, которые избирательно индуцируют или ингибируют этот изофермент, могут влиять на фармакокинетику оланзапина.

Индукторы CYP1A2

Метаболизм оланзапина может усиливаться у курящих пациентов или при одновременном приеме карбамазепина, что может привести к снижению концентрации

оланзапина. Наблюдалось только незначительное или умеренное увеличение клиренса оланзапина. Клиническая значимость этого факта, вероятно, незначительна, но клиническое наблюдение рекомендуется, и при необходимости следует рассмотреть увеличение дозы оланзапина (см. пункт 4.2).

Ингибиторы CYP1A2

Обнаружено, что флувоксамин, который является специфическим ингибитором CYP1A2, значительно замедляет метаболизм оланзапина. Максимальная концентрация C_{max} оланзапина после приема флувоксамина увеличилась у женщин в среднем на 54% у некурящих женщин и на 77% у курящих мужчин. Среднее увеличение AUC оланзапина у этих категорий пациентов составило на 52% и 108% соответственно. В случае одновременного введения флувоксамина или другого ингибитора CYP1A2, такого как ципрофлоксацин, следует рассмотреть вопрос о снижении начальной дозы оланзапина. Уменьшение дозы оланзапина также может потребоваться в случае добавления к терапии ингибиторов CYP1A2.

Снижение биодоступности

Активированный уголь на 50–60% снижает биодоступность оланзапина, вводимого перорально, и его следует назначать как минимум за 2 часа до или через 2 часа после оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP2D6), однократная доза магний- или алюминий содержащих антацидов или циметидин не оказывают значительного влияния на фармакокинетику оланзапина.

Потенциальное воздействие оланзапина на другие лекарственные средства

Оланзапин может оказывать антагонистическое воздействие на прямых и не прямых агонистов дофамина. Оланзапин не ингибирует *in vitro* основные изоферменты CYP450 (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следовательно, возникновение каких-либо особых взаимодействий маловероятно. Это было подтверждено в исследованиях *in vivo*, которые не обнаружили замедления метаболизма следующих активных веществ: трициклических антидепрессантов (главным образом метаболический путь CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофиллин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19). Не зафиксировано взаимодействия оланзапина, вводимого совместно с литием или бипериденом. Терапевтический мониторинг содержания вальпроевой кислоты в плазме показал, что при одновременном назначении с оланзапином изменений доз вальпроевой кислоты не требуется.

Общая активность центральной нервной системы

Следует соблюдать осторожность у пациентов, употребляющих алкоголь или принимающих препараты, которые могут подавлять деятельность центральной нервной системы. Оланзапин не рекомендован для одновременного применения с антипаркинсоническими лекарственными средствами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией (см. раздел 4.4).

Интервал QTc

Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении оланзапина с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения оланзапина при беременности не проводилось. Пациенток следует уведомить, что во время лечения оланзапином они должны сообщить своему врачу о беременности или планировании беременности. Из-за ограниченного применения оланзапина у беременных женщин оланзапин следует применять, только если ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

У новорожденных, подвергшихся воздействию нейрорептиков (в том числе оланзапина) в течение III триместра беременности, имеется риск развития нежелательных реакций,

включая экстрапирамидные и / или абстинентные симптомы, раздражительность и продолжительности. Наблюдались возбудимость, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, синдром респираторных расстройств или расстройства питания. Поэтому новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

Лактация

В исследовании на здоровых, женщинах было выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. Средняя дозировка (мг/кг), получаемая ребенком при достижении равновесной концентрации у матери, составляет 1.8% дозы оланзапина матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью на фоне терапии оланзапином.

Фертильность

Влияние на фертильность не известно (доклинические данные, см. пункт 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводились исследования о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и машинами. Однако, ввиду того, что оланзапин может вызывать сонливость и головокружение, пациенты должны быть предупреждены о соблюдении особой осторожности при работе с механизмами, в том числе управлять транспортным средством.

4.8 Нежелательные реакции

Краткое описание профиля безопасности

Взрослые

Наиболее часто (>1% пациентов) сообщали о следующих нежелательных реакциях, связанных с применением оланзапина в клинических исследованиях, это: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение уровня пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов, глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергический эффект, преходящее, бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз (см. пункт 4.4), сыпь, астения, усталость, лихорадка, боль в суставах, повышенная щелочная фосфата, высокая гамма-глутамилтрансферазная активность, высокий уровень мочевой кислоты, высокий уровень креатинфосфокиназы и отеки.

Табличное сопоставление нежелательных реакций

В таблице ниже представлены нежелательные реакции и результаты диагностических тестов из спонтанных сообщений, которые наблюдались во время клинических исследований. В каждой группе частота нежелательных реакций перечислена в порядке уменьшения интенсивности. Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: *очень часто* (>1/10), *часто* (>1/100 до <1/10), *нечасто* (>1/1000 до <1/100), *редко* (>1/10 000 до <1/1000), *очень редко* (<1/10 000), *неизвестно* (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно
Нарушения стороны крови и лимфатической системы				
	Эозинофилия Лейкопения ¹⁰ Нейтропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
Нарушения иммунной системы				
		Гиперчувствительность ¹¹		
Нарушения метаболизма и питания				
Увеличение массы тела ¹	Повышение уровня холестерина ^{2,3} Повышение уровня глюкозы ⁴	Развитие или обострение сахарного диабета, иногда связанное с кетоацидозом или	Гипотермия ¹²	

	Повышение уровня триглицеридов ^{2,5} Глюкозурия Повышенный аппетит	комой, в том числе с летальным исходом (см. пункт 4.4) ¹¹		
Нарушения со стороны нервной системы				
Сонливость	Головокружение Акатизия ⁶ Паркинсонизм ⁶ Дискинезия ⁶	Приступы судорог в большинстве случаев у пациентов с судорогами в анамнезе или факторами риска приступов в анамнезе ¹¹ ; Дистония (включая вращение глазного яблока) ¹¹ ; Поздняя дискинезия ¹¹ ; Амнезия ⁹ ; Дизартрия; Заикание Синдром беспокойных ног	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) (см. пункт 4.4) ¹² Синдром отмены ^{7,12}	
Нарушения со стороны сердца				
		Брадикардия Удлинение интервала QT (см. пункт 4.4)	Желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, внезапная смерть (см. пункт 4.4) ¹¹	
Нарушения со стороны сосудов				
Ортостатическая гипотензия ¹⁰		Тромбоэмболия (включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен) (см. пункт 4.4)		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
		Носовое кровотечение ⁹		
Желудочно-кишечные расстройства				
	Легкий и временный антихолинергический эффект, включая запор и сухость во рту	Вздутие живота ⁹ Повышенное слюноотделение (гиперсаливация) ¹¹	Панкреатит ¹¹	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Временное, бессимптомное повышение уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ), особенно на ранних этапах лечения (см. пункт 4.4)		Гепатит (включая гепатоцеллюлярное и холестатическое поражение печени или смешанное поражение печени) ¹¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	Сыпь	Реакция фоточувствительность и Алопеция		Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами

				(DRESS-синдром)
Нарушения мышечной, скелетной и соединительной ткани				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиз ¹¹	
Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей				
		Недержание мочи Задержка мочи Затрудненное мочеиспускание ¹¹		
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния				
				Синдром отмены у новорожденных (см. пункт 4.6)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				
	Эректильная дисфункция у мужчин Снижение либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия у мужчин	Приапизм ¹²	
Общие нарушения и реакции в месте введения				
	Астения Усталость Отеки Лихорадка ¹⁰			
Лабораторные и инструментальные данные				
Повышение концентрации пролактина в плазме ⁸	Повышение уровня щелочной фосфатазы Высокий уровень мочевой кислоты ¹⁰ , Высокий уровень креатинфосфокиназы ² Повышение уровня гамма-глутамил трансферазы ¹⁰	Повышение уровня общего билирубина		

¹ Наблюдалось клинически значимое увеличение массы тела во всех базовых категориях индекса массы тела (англ. BMI, Body Mass Index). После непродолжительного лечения (средняя продолжительность терапии 47 дней) увеличение веса по сравнению с исходным уровнем >7% было очень распространенным у 22,2%, >15% наблюдалось часто (4,2%), а >25% - нечасто (0,8%). При длительном применении продукта (в течение как минимум 48 недель) увеличение массы тела от исходного уровня >7%, >15% и >25% было очень распространенным (64,4%, 31,7% и 12,3% пациентов соответственно).

² Среднее увеличение уровня липидов натошак (общего холестерина, холестерина LDL и триглицеридов) было выше у пациентов, у которых не было липидного расстройства до лечения.

³ Наблюдается, когда начальная концентрация натошак отличается от нормальной (<5,17 ммоль/л) до высокой (>6,2 ммоль /л). Изменения исходного общего холестерина натошак от крайнего (> 5,17 до <6,2 ммоль) до высокого (> 6,2 ммоль / л) наблюдались очень часто.

⁴ Наблюдалось увеличение начальных нормальных значений натошак (<5,56 ммоль/л) до высоких значений (>7 ммоль/л). Изменения исходного уровня глюкозы натошак от пограничного (>5,56 до <7 ммоль/л) до высоких значений (>7 ммоль/л) были очень распространенными.

⁵ Наблюдается, когда начальная концентрация натошак превышает нормальную (<1,69 ммоль/л) до высокой (>2,26 ммоль/л). Изменения уровней триглицеридов натошак от пограничных (>1,69 до <2,26 ммоль) до высоких значений (>2,26 ммоль/л) были очень распространенными.

⁶ В клинических исследованиях частота паркинсонизма и дистонии у пациентов, получавших оланзапин,

была численно выше, но не была статистически значимой по сравнению с группой плацебо. Паркинсонизм, акатизия и дистония не так часто у пациентов, получавших оланзапин, чем у пациентов, получавших постепенно увеличивающиеся дозы галоперидола. В настоящее время из-за отсутствия точной информации о предшествующем возникновении острых или хронических экстрапирамидных двигательных расстройств у этих пациентов нельзя точно доказать, что оланзапин вызывает менее позднюю дискинезию и (или) другие поздние экстрапирамидные расстройства.

⁷ Острые симптомы, такие как потливость, бессонница, тремор, беспокойство, тошнота или рвота; сообщения поступали после внезапного прекращения приема оланзапина.

⁸ В клинических исследованиях продолжительностью до 12 недель уровни пролактина в плазме превышали верхний предел нормы у приблизительно 30% пациентов, получавших оланзапин, с нормальными уровнями пролактина на исходном уровне. У большинства из этих пациентов повышение уровня пролактина в целом было умеренным и не превышало вдвое верхнего предела нормы.

⁹ Нежелательные реакции выявлены в ходе клинических исследований в общей базе данных Оланзапина.

¹⁰ Установлена, исходя из значений, измеренных в ходе клинических исследований в общей базе данных по оланзапину.

¹¹ Нежелательные реакции, которые проявились в спонтанных отчетах после выхода препарата на рынок, для которых частота проявлений была установлена на основании данных в общей базе данных по оланзапину.

¹² Нежелательные реакции, которые проявились в спонтанных отчетах после выхода препарата на рынок, для которых частота проявлений была установлена для общей границы достоверности 95% на основании данных в общей базе данных по оланзапину.

Длительное применение препарата (не менее 48 недель)

Процент пациентов с клинически значимыми изменениями, связанными с увеличением массы тела, глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП или триглицеридов, со временем увеличился. У взрослых пациентов после 9-12 месяцев лечения скорость повышения среднего уровня глюкозы в крови снижалась примерно через 6 месяцев.

Дополнительная информация по особым группам пациентов

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией, увеличение частоты случаев смерти и цереброваскулярных нежелательных явлений наблюдалось у пациентов, получавших оланзапин по сравнению с плацебо (см. пункт 4.4). Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина в этой группе пациентов, были нарушения походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышенная температура тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях на фоне применения оланзапина в сравнении с плацебо были зарегистрированы случаи ухудшения симптоматики паркинсонизма и галлюцинаций у пациентов с психозом, обусловленным воздействием лекарственных средств (агонистов дофаминовых рецепторов) при болезни Паркинсона.

Они встречались чаще, чем с применением плацебо.

В одном клиническом исследовании были зарегистрированы случаи развития нейтропении у 4.1% пациентов с биполярным расстройством, получавших терапию оланзапином в комбинации с вальпроатом. Потенциальным фактором, способствующим развитию данного явления, могли быть высокие уровни вальпроата в плазме крови. Применение оланзапина с препаратами лития или вальпроатом привело к увеличению количества ($\geq 10\%$) случаев тремора, сухости во рту, повышению аппетита и повышению массы тела. Также часто регистрировались нарушения речи. Увеличение массы тела на $\geq 7\%$ по сравнению с исходной отмечалось у 17.4% пациентов в первые недели комбинированной терапии (до 6 недель) с литием или вальпроатом натрия. У 39,9% пациентов длительная терапия оланзапином (до 12 месяцев) с целью профилактики рецидивов биполярного расстройства сопровождалась увеличением массы тела на $\geq 7\%$ по сравнению с исходной.

Дети и подростки

Оланзапин не показан к применению для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. Несмотря на отсутствие клинических исследований по сравнению применения

оланзапина у подростков и взрослых, данные, полученные в исследованиях применения у подростков, были сопоставимы с данными, полученными в исследованиях с участием взрослых.

В следующей таблице представлен обзор нежелательных реакций, которые у подростков (13-17 лет) регистрировались чаще, чем у взрослых, или, которые были выявлены только в краткосрочной терапии применения оланзапина у подростков. Клинически значимое увеличение массы тела ($\geq 7\%$) у подростков отмечается чаще, чем у взрослых при сопоставимых экспозициях. Магнитуа увеличения массы тела и доля пациентов подросткового возраста, у которых было отмечено клинически значимое увеличение массы тела, были выше при длительном применении (не менее 24 недель), чем при кратковременном применении.

В каждой группе с некоторой частотой наблюдались нежелательные реакции, которые представлены в порядке убывания значимости.

Частота проявления определялась следующим образом: очень часто ($>1/10$) и часто ($>1/100$ до $<1/10$).

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: увеличение массы тела^{3,4}, увеличение концентрации триглицеридов⁵, повышение аппетита

Часто: повышение уровня холестирина⁶

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: седативный эффект (в том числе чрезмерная потребность в нормальном сне, вялость и сонливость)

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: сухость во рту

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ; см. пункт 4.4)

Лабораторные данные

Очень часто: Снижение общего уровня билирубина, повышение уровня ГГТ, повышение уровня пролактина в плазме¹⁶

¹³ После краткосрочной терапии (средняя продолжительность 22 дня) увеличение массы тела от исходного уровня (кг) на $\geq 7\%$ было очень распространенным (40,6%), а часто масса увеличивалась на $\geq 15\%$ (7,1%) и $\geq 25\%$ (2,5%). При длительном применении препарата (не менее 24 недель) прирост массы тела от исходного уровня составил $\geq 7\%$ у 89,4% пациентов, $\geq 15\%$ у 55,3% и $\geq 25\%$ у 29,1% пациентов.

¹⁴ Наблюдается, когда начальная концентрация натошак превышает нормальную ($<1,016$ ммоль/л) до высокой ($\geq 1,467$ ммоль/л). Изменения в триглицеридах натошак измеряются от предельных значений ($\geq 1,016$ до $<1,467$ ммоль) до высоких значений ($\geq 1,467$ ммоль/л).

¹⁵ Часто наблюдались изменения исходного уровня общего холестерина от нормального ($<4,39$ ммоль/л) до высокого ($\geq 5,17$ ммоль/л). Изменения базового уровня общего холестерина натошак от пограничного ($\geq 4,39$ до $<5,17$ ммоль) до высокого ($\geq 5,17$ ммоль / л) были очень распространенными.

¹⁶ Повышение уровня пролактина в плазме было зарегистрировано у 47,4% подростков.

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 РК.

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Тел.: +77172 235 135

pdle@darikz

Сайт в информационно- телекоммуникационной сети «Интернет» <http://www.ndda.kz>

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 (частота >10%) передозировки являются тахикардия, возбуждение или агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и снижение уровня сознания от седации до комы включительно.

Другими клинически значимыми симптомами передозировки являются: делирий, судороги, кома, вероятный злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, артериальная гипертензия или гипотензия, аритмии (<2% случаев передозировки), остановка сердца и дыхания. Поступали сообщения о случаях смерти после однократного приема не более 450 мг, но также о выздоровлении после однократного приема внутрь около 2 г оланзапина.

Лечение

Не существует специфического антидота для оланзапина. Не рекомендуется вызывать рвоту. Может быть целесообразным применение стандартных действий при передозировке (то есть промывание желудка, введение активированного угля). Доказано, что совместное применение активированного угля снижает биодоступность оланзапина, принятого перорально, на 50-60%.

Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль над функциями жизненно важных органов, включая лечение артериальной гипотензии, циркуляторного коллапса и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, дофамин и другие симпатомиметики с бета-агонистической активностью, так как стимуляция бета-адренорецепторов может усугублять артериальную гипотензию. Мониторинг сердечно-сосудистой функции необходим для выявления возможных аритмий. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны продолжаться до выздоровления пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Психотропные средства. Антипсихотические средства. Диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины. Оланзапин.

Код АТХ N05AH03

Фармакодинамическое действие

Оланзапин является антипсихотическим препаратом (нейролептиком), антиманиакальным и нормотимическим средством с широким фармакологическим спектром воздействия на ряд рецепторных систем.

В доклинических исследованиях было установлено сродство оланзапина к ряду различных рецепторов ($K_i < 100$ нМ) – серотониновым 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергическим мускариновым M₁-M₅ рецепторам;

альфа-1-адренергическим рецепторам, а также H₁-гистаминовым рецепторам. В соответствии с профилем связывания рецептора оланзапин демонстрирует антагонизм в отношении серотонинового 5HT, холинергического и дофаминового рецепторов. Оланзапин обладает более выраженным сродством *in vitro* к серотониновым 5HT₂ рецепторам по сравнению с дофаминовыми D₂ рецепторами и более выраженной *in vivo* активностью в отношении 5 HT₂ по сравнению с D₂. По электрофизиологическим данным оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов и в то же время оказывает незначительное воздействие на стриарные нервные пути (A9), участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие катаlepsию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других антипсихотиков оланзапин повышает ответ на анксиолитический тест.

Данные позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при испытаниях на здоровых добровольцах с приемом однократной пероральной дозы (10 мг) показали, что оланзапин обеспечивает преобладающее связывание рецепторов 5-HT_{2A} по сравнению с D₂-рецепторами дофамина. Кроме того, данные однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) у пациентов шизофренией показали, что у пациентов, у которых был получен положительный ответ на оланзапин, связывание D₂-рецепторов в области стриатума ниже, чем у пациентов, у которых был получен положительный ответ на другие антипсихотические препараты и рисперидон, но, в то же время, сравнима с реакцией пациентов на прием клозапина.

Клиническая эффективность

В двух клинических плацебо-исследованиях и в двух из трех сравнительных исследованиях с другим препаратом, включая в общей сложности 2900 пациентов с шизофренией, у которых были положительные и отрицательные симптомы, лечение оланзапином было связано со статистически значимым улучшением как положительных, так и отрицательных симптомов.

В международном двойном слепом сравнительном исследовании с участием 1481 пациентов с диагнозом шизофрения, шизоаффективное расстройство и связанные с ним расстройства, сопровождающиеся депрессивными симптомами различной степени тяжести (средние значения 16,6 по шкале депрессии Монтоммери-Асберга), проспективный анализ изменений настроения в отношении исходного настроения наблюдалось статистически значимое улучшение ($p = 0,001$) в пользу оланзапина (- 6,0) по сравнению с галоперидолом (- 3,1).

У пациентов с диагнозом мания или смешанным эпизодом биполярного расстройства оланзапин был более эффективным, чем плацебо и вальпроат натрия после трех недель лечения, для уменьшения симптомов мании. Оланзапин показал большую эффективность в сравнении с галоперидолом, который был измерен процентом пациентов с ремиссией мании и депрессией после 6 и 12 недель лечения. В исследовании пациентов, получавших литий или вальпроат в течение по крайней мере 2 недель, когда оланзапин добавляли в дозе 10 мкг (при одновременном введении с литием или вальпроатом), наблюдалось более значительное снижение мании, чем при использовании одного лития или вальпроата через 6 недель. В 12-месячном исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с диагнозом маниакальный эпизод, у которых была достигнута ремиссия после оланзапина и которые затем были рандомизированы в группу плацебо или оланзапина, статистически значимое преимущество оланзапина над плацебо было продемонстрировано в качестве основной конечной точки исследования, а именно биполярного рецидива. Было также статистически значимое преимущество оланзапина по сравнению с плацебо в предотвращении рецидивов мании или депрессии.

В другом 12-месячном исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, которые находились в стадии ремиссии после

комбинированной терапии оланзапином и литием и которые впоследствии были рандомизированы на оланзапин или только литий, статистически значимой неполноценности оланзапина и лития не было в качестве основной конечной точки исследования - рецидив биполярного расстройства (оланзапин 30,0%, литий 38,3%; $p = 0,055$).

В 18-месячном исследовании пациентов с диагнозом маниакальный или смешанный эпизод, который стабилизировался после комбинации оланзапина и стабилизатора настроения (лития или вальпроата), не было статистически значимого преимущества длительного применения оланзапина с литием или оланзапина с вальпроатом над литием или одного вальпроата, принимая во внимание задержку рецидива биполярного расстройства, определяемого в соответствии с симптоматическими (диагностическими) критериями.

Дети и подростки

Опыт использования продукта на подростках (от 13 до 17 лет) ограничен. Включает результаты краткосрочных исследований эффективности лечения шизофрении (6 недель) и маниакальных эпизодов при биполярном расстройстве (3 недели) у менее чем 200 подростков. Оланзапин применяли в переменной начальной дозе от 2,5 до 20 мг в сутки. Во время лечения оланзапином у подростков наблюдалось значительно большее увеличение веса, чем у взрослых. Величина изменений общего холестерина натощак, холестерина LDL, триглицеридов и пролактина (см. пункты 4.4 и 4.8) была выше у подростков, чем у взрослых. Нет данных о длительности этого воздействия. Данные о безопасности при длительном использовании ограничены (см. пункты 4.4 и 4.8). Информация о безопасности длительного использования продукта в основном ограничивается данными открытых неконтролируемых клинических исследований.

5.2 Фармакокинетические свойства

Оланзапин в таблетках с ородисперсностью биоэквивалентен оланзапину в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, демонстрируя аналогичные показатели поглощения и скорости. В качестве альтернативы оланзапину в форме таблеток, покрытых оболочкой, можно использовать оланзапин в форме таблеток, диспергируемых в ротовой полости.

Абсорбция

Оланзапин хорошо усваивается после приема внутрь, достигая пиковой концентрации в плазме в течение 5-8 часов. Прием пищи не влияет на его усвоение. Абсолютная пероральная биодоступность препарата не сравнивалась с внутривенным введением.

Распределение

Связывание оланзапина с белками плазмы составляет приблизительно 93% в диапазоне концентраций от приблизительно 7 до приблизительно 1000 нг/мл. Оланзапин в плазме в основном связан с альбумином и гликопротеином α_1 -кислоты.

Биотрансформация

Оланзапин метаболизируется в печени в результате процессов конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 цитохрома P450 участвуют в образовании N-десметил и 2-гидроксиметил метаболитов, которые проявляют значительно более низкую фармакологическую активность *in vivo*, чем при испытаниях оланзапина на животных. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом – оланзапином.

Элиминация

После перорального приема средний конечный период полувыведения оланзапина у здоровых субъектов варьировался в зависимости от возраста и пола.

У здоровых пожилых людей (65 лет и старше) средний период полувыведения оланзапина был более длительным по сравнению с более молодыми здоровыми субъектами (51,8 и 33,8 часов соответственно), тогда как клиренс уменьшался (17,5 и 18,2 л/час соответственно). Изменчивость фармакокинетических параметров,

наблюдаемых у пожилых людей, находилась в пределах, наблюдаемых у более молодых субъектов. У 44 пациентов с шизофренией >65 лет введение оланзапина в дозах от 5 до 20 мг/сутки не было связано с каким-либо конкретным профилем нежелательных эффектов.

Средний период полувыведения оланзапина был немного больше у женщин, чем у мужчин (36,7 и 32,3 часа, соответственно), в то время как клиренс был снижен (18,9 и 27,3 л/час, соответственно). Профиль безопасности оланзапина (5-20 мг) как у женщин (n = 467), так и у мужчин (n = 869) был сопоставимым.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми субъектами не было замечено существенных различий в среднем периоде полувыведения (37,7 часа и 32,4 часа, соответственно) и клиренсе препарата (21,2 л/час и 25,0 л/час, соответственно). Исследование баланса массы показало, что примерно 57% радиоактивно меченного оланзапина было обнаружено в моче, главным образом в виде метаболитов.

Печеночная недостаточность

У пациентов с клинически значимым циррозом печени (Класс А и В по классификации Чайлд-Пью) отмечалось незначительное влияние нарушений функции печени на фармакокинетику оланзапина, (перорально, однократная доза 2,5 – 7,5 мг). У пациентов с легкой или умеренной дисфункцией печени отмечалось небольшое повышение системного клиренса и увеличение периода полувыведения, по сравнению с пациентами, не имевшими нарушений функции печени.

Пациенты с легкой и умеренной печеночной недостаточностью.

Дисфункция имела несколько увеличенный системный клиренс и более быстрый период полувыведения по сравнению с субъекты без нарушения функции печени (n = 3). Среди пациентов с циррозом печени было больше курильщиков (4/6; 67 %), чем среди лиц без нарушения функции печени (0/3; 0 %).

Курение

У некурящих по сравнению с курящими (мужчинами и женщинами) средний период полувыведения был продлен (38,6 ч против 30,4 ч), а клиренс уменьшился (18,6 л/ч против 27,7 л/ч).

Плазменный клиренс оланзапина ниже у пожилых пациентов по сравнению с пациентами моложе 65 лет, у женщин по сравнению с мужчинами, и у некурящих пациентов в сравнении с курящими. Однако, степень влияния возраста, пола и курения на изменения показателей периода полувыведения и клиренса мала по сравнению со степенью индивидуальных различий между пациентами.

В исследовании с участием лиц европеоидной расы, а также японцев и китайцев различий в фармакокинетики оланзапина, связанных с расовой принадлежностью, не установлено.

Дети и подростки

Подростки (13-17 лет): фармакокинетика оланзапина одинакова у подростков и взрослых. В клинических исследованиях среднее воздействие оланзапина было примерно на 27% выше у подростков. Демографические различия между подростками и взрослыми включали более низкую среднюю массу тела и меньшее количество курильщиков в подростковой группе. Эти факторы могут влиять на более высокий средний уровень воздействия, наблюдаемый у подростков.

5.3 Доклинические данные безопасности

Острая токсичность (после однократного приема)

Признаки токсичности при приеме внутрь у грызунов были типичными для сильнодействующих антипсихотических соединений: пониженная активность, кома, тремор, клонические судороги, слюнотечение, слабая прибавка в весе. Средняя летальная доза составляла примерно 210 мг/кг для мышей и 175 мг/кг для крыс. Прием

до 100 мг/кг внутрь переносится собаками без смертельных случаев. Клинические симптомы включали седативный эффект, атаксию, тремор, учащение пульса, затрудненное дыхание, миоз, анорексию. У обезьян введение внутрь доз до 100 мг/кг вызывало протрацию, а повышение дозы – полубессознательное состояние.

Токсичность повторных доз

В исследованиях, продолжавшихся до 3 месяцев на мышах и до 1 года на крысах и собаках, основными симптомами были: угнетение центральной нервной системы, признаки антихолинергической активности и периферические гематологические нарушения. Переносимость приводила к угнетению функций центральной нервной системы. Темпы роста были снижены при высоких дозах. Обратимые эффекты препарата, связанные с повышенным уровнем пролактина у крыс, включают: уменьшение массы яичников и матки и морфологические изменения в вагинальном эпителии и молочной железе.

Гематологическая токсичность

У каждого вида отмечалось влияние на гематологические параметры, в том числе дозозависимое уменьшение количества циркулирующих лейкоцитов у мышей и неспецифическое уменьшение количества циркулирующих лейкоцитов у крыс. Однако цитотоксичность в отношении костного мозга не обнаружена. Обратимая нейтропения, тромбоцитопения или анемия развилась у нескольких собак, получавших 8 или 10 мг/кг/день (общая экспозиция оланзапина [AUC] была в 12-15 раз выше, чем у человека при приеме дозы 12 мг). У собак с цитопенией отсутствовало какое-либо побочное действие на клетки-предшественники и пролиферирующие клетки костного мозга.

Репродуктивная токсичность

Оланзапин не проявлял тератогенных эффектов. У самцов крыс седативное действие повлияло на способность к спариванию. У самок крыс отмечались нарушения полового цикла при дозе 1,1 мг/кг (в 3 раза превышающая максимальную терапевтическую дозировку) и репродуктивных параметров при дозе 3 мг/кг (в 9 раз превышающая максимальную терапевтическую дозировку). У потомства крыс, получавших оланзапин, отмечались задержки в развитии плода и преходящее снижение активности.

Мутагенное действие

Оланзапин не проявлял мутагенной или кластогенной активности в ряде тестов *in vivo* и *in vitro* с использованием бактериальных штаммов и в тесте генных мутаций на клетках млекопитающих.

Канцерогенное действие

На основании результатов испытаний препарата на мышах и крысах был сделан вывод, что оланзапин не обладает канцерогенным действием.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (Е 421)

Аспартам (Е 951)

Кросповидон

Ароматизатор апельсиновый

Кремния диоксид коллоидный безводный

Натрия стеарилфумарат.

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности (срок хранения)

2 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке, в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток (для дозировки 5 мг) или по 7 таблеток (для дозировки 10 мг, 15 мг и 20 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полиамид/алюминий/поливинилхлоридной (ПА/Алюминий/ПВХ/) и фольги алюминиевой.

По 2 (для дозировки 5 мг) и 4 (для дозировки 10 мг, 15 мг и 20 мг) контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Adamed Pharma S.A.,

Пенькув, ул. М.Адамкевича 6А, 05-152 Чоснув, Польша
+48 22 7327700, +48 22 7327800, adamed@adamed.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Представительство АО «Адамед Фарма» в РК, 050009, г. Алматы, улица Богенбай батыра, дом 150, бизнес-центр «Кадам Инвест», 9 этаж. Тел.: +7(727) 2676054, e-mail: info.kz@adamed.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

ТІГІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СРЕПЛЕНО
ПЕЧАТЬЮ
_____ (на _____ листах)
ПАРАК / ЛИСТОВ
КҮНІ / ДАТА _____

