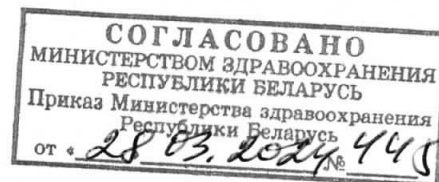


НД РБ

1993 Б - 2019



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ОЛАНЗАПИН, 5 мг и 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Оланзапин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Одна таблетка содержит действующее вещество – оланзапин 5 мг.

Оланзапин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Одна таблетка содержит действующее вещество – оланзапин 10 мг.

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Оланзапин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые, белого или белого с желтоватым оттенком цвета. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

Оланзапин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые, желтого цвета. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Взрослые

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 наблюдалась эффективность применения оланзапина при лечении маниакального эпизода (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

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

Маниакальный эпизод: начальная доза составляет 15 мг в сутки при монотерапии или 10 мг в сутки в составе комбинированной терапии (см. раздел 5.1).

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам, получавшим оланзапин для лечения маниакального эпизода, для предотвращения рецидивов следует продолжать терапию в той же дозе. При развитии нового маниакального, смешанного или

1993 Б - 2019



депрессивного эпизода следует продолжать терапию оланзапином (с коррекцией дозы в случае необходимости) на фоне дополнительной терапии для лечения симптомов расстройства настроения в соответствии с клиническими показаниями.

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

При прекращении терапии оланзапином дозу препарата следует снижать постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Более низкая начальная доза (5 мг/сутки), как правило, не назначается, однако может применяться для лечения пациентов в возрасте 65 лет и старше, если это обосновано клиническими факторами (см. раздел 4.4).

Применение при почечной/печеночной недостаточности

Пациентам с почечной и/или печеночной недостаточностью следует начинать лечение с минимальной дозы (5 мг в сутки). У пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (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 (см. раздел 4.5).

При наличии одного фактора, который может привести к замедлению метаболизма (пациенты женского пола, пожилого возраста, некурящие), может быть рекомендовано снижение начальной дозы. Повышение дозы у таких пациентов, при наличии показаний, необходимо проводить консервативно (см. раздел 4.5 и 5.2).

Дети

Оланзапин не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет в виду недостаточного количества соответствующих данных по безопасности и эффективности препарата. В краткосрочных исследованиях применения препарата у подростков отмечалась более выраженное увеличение массы тела, изменение уровней липидов и пролактина, по сравнению с данными, полученными в исследованиях с участием взрослых пациентов (см. разделы 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Способ применения

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

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- риск развития закрытоугольной глаукомы;
- детский возраст до 18 лет.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Психоз на фоне деменции и/или нарушения поведения

Оланзапин не показан для лечения психоза на фоне деменции и/или нарушений поведения из-

1993 Б - 2019

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

за повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью от 6 до 12 недель) у пациентов пожилого возраста (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). Повышенная частота смертности не была связана 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, седативный эффект, недостаточное питание и обезвоживание, наличие патологии легких (например, пневмония с аспирацией или без нее) или одновременное применение бензодиазепинов. Однако частота летальных исходов была выше в группе пациентов, получавших терапию оланзапином, по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо, независимо от этих факторов риска.

В тех же клинических исследованиях отмечались цереброваскулярные нежелательные явления (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи с летальным исходом. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалось 3-х кратное увеличение количества цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов в группе оланзапина по сравнению с группой плацебо (1,3% против 0,4%, соответственно). Все пациенты, получавшие оланзапин и плацебо, у которых наблюдались цереброваскулярные нежелательные явления, имели предрасполагающие факторы риска. Возраст >75 лет и деменция сосудистого или смешанного типа определены как факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений на фоне лечения оланзапином.

В этих испытаниях эффективность оланзапина не установлена.

Болезнь Паркинсона

Оланзапин не рекомендуется применять для лечения психозов, индуцированных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона.

В клинических исследованиях усугубление симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинации отмечались очень часто и с более высокой частотой, чем в группе плацебо (см. раздел 4.8), а эффективность при лечении психотических симптомов оланзапином не превышала плацебо. В данных исследованиях требовалось, чтобы пациенты были стабильны на наиболее низких эффективных дозах противопаркинсонических препаратов (агонистов дофамина) перед началом исследования и оставались на тех же противопаркинсонических препаратах и дозировках в течение исследования. Лечение оланзапином начинали с 2,5 мг/день и увеличивали путем титрования к максимальному показателю 15 мг/день на усмотрение исследователя.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

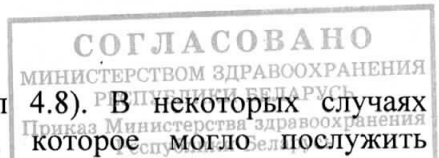
Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. При лечении оланзапином также сообщалось о редких случаях развития ЗНС. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома включают значительное повышение температуры тела, ригидность мышц, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нестабильный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и нарушение сердечного ритма).

Дополнительные признаки могут включать повышение уровня креатининфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома или значительное необъяснимое повышение температуры тела без других симптомов злокачественного нейролептического синдрома требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто отмечались случаи гипергликемии и/или развития или декомпенсации сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом или диабетической

1993 Б - 2019



комой, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). В некоторых случаях отмечалось предшествующее увеличение массы тела, которое могло послужить предрасполагающим фактором. Рекомендуются проводить тщательный клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета в соответствии со следующими указаниями: измерение уровня глюкозы в крови перед началом лечения, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии ежегодно. У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, в том числе препарат Оланзапин, 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 уровня глюкозы в 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 профиля (см. раздел 4.8). 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, необходимо регулярно проверять липидный профиль в соответствии с рекомендациями: перед началом лечения, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то, что оланзапин проявлял антихолинергическую активность в исследованиях *in vitro*, применение оланзапина в клинических исследованиях выявило низкую частоту возникновения связанных с такой активностью нежелательных явлений. 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 непроходимостью кишечника и подобными состояниями.

Нарушения функции печени

Часто, особенно на ранних этапах терапии, отмечается транзиторное бессимптомное повышение концентрации печёночных аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Следует соблюдать осторожность и организовывать последующее наблюдение пациентов с повышенным уровнем АСТ и/или АЛТ, пациентов с симптомами нарушения функции печени, с ранее диагностированными состояниями, связанными с ограничением функционального резерва печени, пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксическими препаратами. При диагностировании гепатита (в том числе гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного) применение оланзапина следует прекратить.

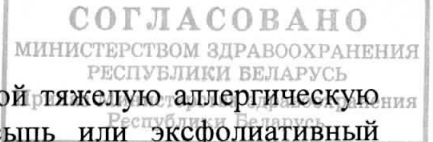
Нейтропения

С осторожностью следует применять оланзапин у пациентов с низким числом лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови, у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению, у пациентов с угнетением функции костного мозга, вызванном лекарственными препаратами в анамнезе, у пациентов с угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией, а также у пациентов с гиперэозинофильными состояниями или миелопролиферативными заболеваниями. Часто сообщалось о случаях развития нейтропении при одновременном применении оланзапина и вальпроата (см. раздел 4.8).

DRESS (Drug-related eosinophilia with systemic symptoms) синдром

У пациентов, принимающих оланзапин-содержащие лекарственные препараты, описаны

1993 Б - 2019



случаи развития *DRESS* синдрома, который представляет собой тяжелую аллергическую реакцию. Признаки *DRESS* синдрома: кожные реакции (сыпь или эксфолиативный дерматит), эозинофилия, лихорадка, лимфаденопатия, системные осложнения (например, гепатит, миокардит, перикардит, панкреатит, нефрит, пневмонит). При подозрении на развитие *DRESS* синдрома необходимо немедленно прекратить прием оланзапина. При назначении оланзапина следует объяснить пациенту признаки и симптомы *DRESS* синдрома и сообщить о необходимости немедленно обращаться к специалистам при их проявлении. В настоящее время не существует специфического лечения *DRESS* синдрома. Для снижения риска развития синдрома и его последствий необходимо раннее выявление симптомов, прекращение действия провоцирующих факторов и назначение симптоматической терапии. Применение системных кортикостероидов следует рассматривать в случаях с обширными поражениями внутренних органов.

Прекращение терапии

В редких случаях ($>0,01\%$ и $<0,1\%$) при резком прекращении применения оланзапина сообщалось об острых симптомах, таких как потоотделение, бессонница, тремор, тревожность, тошнота или рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях у пациентов, принимающих оланзапин, клинически значимое удлинение интервала QTc (коррекция QT по формуле Фридерика [QTcF] >500 миллисекунд] в любой момент времени после начала лечения при исходном QTcF <500 мс) встречалось нечасто (от $0,1\%$ до 1%). При этом отсутствовали значимые различия в сопутствующих осложнениях со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако следует соблюдать осторожность при применении оланзапина совместно с препаратами, увеличивающими интервал QTc, особенно у пациентов пожилого возраста, у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией и гипомагниемией.

Тромбоэмболия

На фоне терапии оланзапином нечасто ($>0,1\%$ и $<1\%$) сообщалось о развитии венозной тромбоэмболии. Причинно-следственная связь между применением оланзапина и венозной тромбоэмболией не установлена. Однако учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития венозной тромбоэмболии, следует выявлять все возможные факторы риска данного осложнения, в том числе, иммобилизацию пациентов, и принимать необходимые меры по их профилактике.

Общая активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС)

Учитывая основное действие 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 оказывать антагонистическое действие на эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

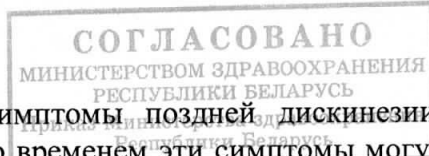
Судороги

Оланзапин следует с осторожностью применять у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. При лечении оланзапином нечасто регистрировались судороги. В большинстве случаев сообщалось о судорогах в анамнезе или факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия

В ходе клинических исследований продолжительностью один год или меньше при приеме оланзапина наблюдалась статистически значимо более низкая частота возникновения дискинезии, вызванной лечением. Риск поздней дискинезии увеличивается при долговременном действии оланзапина на организм, поэтому в случаях, когда у пациентов,

1993 Б-2019



принимающих оланзапин, возникают признаки или симптомы поздней дискинезии, рекомендуется снижение дозы либо отмена препарата. Со временем эти симптомы могут ухудшаться или даже появляться после прекращения лечения.

Постуральная гипотензия

В клинических исследованиях оланзапина у пациентов пожилого возраста нечасто отмечалась постуральная гипотензия. Подобно другим антипсихотическим препаратам, у пациентов старше 65 лет рекомендуется периодически проводить контроль артериального давления.

Внезапная сердечная смерть

В постмаркетинговых отчетах сообщалось о случаях внезапной коронарной смерти. Согласно результатам ретроспективного обсервационного когортного исследования, риск предполагаемой внезапной коронарной смерти у пациентов, принимающих оланзапин, примерно в два раза превышал таковой у пациентов, не принимающих антипсихотические препараты. В данном исследовании риск применения оланзапина был сопоставим с риском атипичных антипсихотических препаратов, включенных в объединенный анализ.

Особенности применения у детей

Оланзапин не показан к применению у детей и подростков. В исследованиях с участием пациентов в возрасте 13-17 лет наблюдались различные нежелательные реакции, включая увеличение массы тела, изменения метаболических показателей и повышение концентрации пролактина. Отдаленные результаты, обусловленные этими явлениями, не изучались и остаются неизвестными (см. разделы 4.8 и 5.1).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата

Лекарственный препарат Оланзапин (таблетки) содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только среди взрослых.

Потенциальные лекарственные взаимодействия, влияющие на оланзапин

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

Индукция изофермента CYP1A2

Метаболизм оланзапина может усиливаться при курении и применении карбамазепина, что может приводить к снижению концентрации оланзапина. Наблюдалось незначительное или умеренное повышение клиренса оланзапина. Клинические последствия, вероятно, ограничены, однако рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение с повышением дозы при необходимости (см. раздел 4.2).

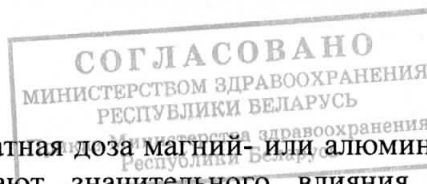
Ингибирование изофермента CYP1A2

Флувоксамин, специфичный ингибитор изофермента CYP1A2, существенно ингибирует метаболизм оланзапина. Среднее увеличение C_{max} оланзапина после применения флувоксамина составляет 54% у некурящих женщин и 77% у курящих мужчин. Среднее увеличение AUC составило 52% и 108% соответственно. У пациентов, принимающих флувоксамин или любой другой ингибитор CYP1A2 (например, ципрофлоксацин), терапию оланзапином рекомендуется начинать с меньших доз. При терапии ингибиторами изофермента CYP1A2 следует рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина.

Снижение биодоступности

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина при пероральном приеме на 50–60%, поэтому его, следует принимать не менее чем за 2 ч до или после приема

1993 Б - 2019



оланзапина.

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

Способность оланзапина влиять на другие лекарственные препараты

Оланзапин может оказывать антагонистическое действие на прямые и непрямые агонисты дофаминовых рецепторов.

В условиях *in vitro* оланзапин не ингибирует основные изоферменты CYP450 (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Таким образом, особого взаимодействия не предполагается, что подтверждается исследованиями *in vivo*, в которых не было выявлено ингибирования метаболизма таких активных веществ: трициклический антидепрессант (представляющие преимущественно метаболический путь CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофиллин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении с литием или бипериденом. Терапевтический мониторинг уровня вальпроата в плазме показал отсутствие необходимости в регулировании дозы вальпроата после сопутствующем применении с оланзапином.

Общая активность ЦНС

Следует соблюдать осторожность у пациентов, употребляющих алкоголь или принимающих лекарственные препараты, которые могут вызывать угнетение центральной нервной системы.

Не рекомендуется совместное применение оланзапина с противопаркинсоническими лекарственными препаратами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией (см. раздел 4.4).

Интервал QTc

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Пациенты 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 матери значительно превышает потенциальный риск для плода.

У новорожденных, чьи матери принимали нейролептики (включая оланзапин) в течение третьего триместра беременности, существует риск развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и симптомы синдрома "отмены", различные по тяжести и продолжительности после рождения. Сообщалось о случаях развития возбуждения, гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и нарушения сосания. В связи с этим новорожденные, чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под наблюдением.

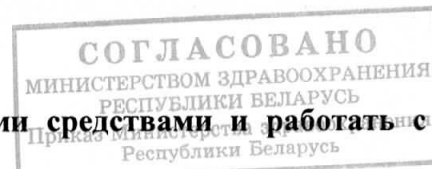
Кормление грудью

В исследованиях с участием здоровых женщин было выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1,8% дозы оланзапина матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью во время терапии оланзапином.

Фертильность

Влияние оланзапина на фертильность неизвестно (см. раздел 5.3).

1993 Б - 2019



4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния оланзапина на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами не проводились. Пациентам, принимающим оланзапин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение.

4.8 Нежелательные реакции

Взрослые

Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися у $\geq 1\%$ пациентов), связанных с применением оланзапина в клинических исследованиях были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение уровня пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов (см. раздел 4.4), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения (см. раздел 4.4), дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзиторное бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз печени (см. раздел 4.4), сыпь, астения, утомляемость, гипертермия, артралгия, повышение уровня щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы и отеки.

Табличный перечень нежелательных реакций

В приведенной таблице перечислены нежелательные реакции и лабораторные наблюдения, отмеченные в клинических исследованиях и по результатам спонтанных сообщений.

В пределах каждой группы по частоте встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке убывания их серьезности.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

очень часто	часто	нечасто	редко	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
	Эозинофилия Лейкопения ¹⁰ Нейтропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		Гиперчувствительность ¹¹		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
Повышение массы тела ¹	Повышение уровня холестерина ^{2,3} Повышение уровня глюкозы ⁴ Повышение уровня триглицеридов ^{2,5} Глюкозурия Повышение аппетита	Развитие или обострение сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом или комой, включая некоторые случаи с летальным исходом ¹¹ (см. раздел 4.4)	Гипотермия ¹²	Гипонатриемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Сонливость	Головокружение Акатизия ⁶ Паркинсонизм ⁶ Дискинезия ⁶	Судороги, при наличии в большинстве случаев приступов в анамнезе или факторов риска развития судорог ¹¹ Дистония (включая окулогирный криз) ¹¹	Злокачественный нейролептический синдром (см. раздел 4.4) ¹² Синдром «отмены» ^{7,12}	

1993 Б - 2019

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

		Поздняя дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Заикание ¹¹ Синдром беспокойных ног		
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
		Брадикардия Удлинение интервала QTc (см. раздел 4.4)	Желудочковая тахикардия/фибриляция, внезапная смерть (см. раздел 4.4) ¹¹	
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
Ортостатическая гипотензия ¹⁰		Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен) (см. раздел 4.4)		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
		Носовое кровотечение ⁹		
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
	Умеренные транзиторные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту	Вздутие живота ⁹ Повышенное слюноотделение ¹¹	Панкреатит ¹¹	
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>				
	Преходящее бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз печени (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения (см. раздел 4.4)		Гепатит (включая гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные поражения печени) ¹¹	
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Сыпь	Реакция фоточувствительности Алопеция		Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиз ¹¹	
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
		Недержание мочи Задержка мочи Затрудненное мочеиспускание ¹¹		
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>				

1993 Б - 2019

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
	Синдром "отмены" у новорожденных (см. раздел 4.6)

<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				
	Эректильная дисфункция у мужчин Снижение либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия/ увеличение груди у мужчин	Приапизм ¹²	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
	Астения Усталость Отек Пирексия ¹⁰			
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>				
Повышение уровня пролактина в плазме ⁸	Повышение уровня щелочной фосфатазы ¹⁰ Повышение уровня креатинфосфокиназы ¹¹ Повышение уровня γ -глутамилтрансферазы ¹⁰ Повышение уровня мочево́й кислоты	Повышение уровня общего билирубина		

¹У всех групп пациентов, независимо от исходного индекса массы тела, наблюдалось клинически значимое повышение массы тела. После кратковременной терапии (средняя продолжительность - 47 дней) повышение массы тела $\geq 7\%$ от исходного значения наблюдалось очень часто (22,2 %), $\geq 15\%$ часто (4,2 %) и $\geq 25\%$ нечасто (0,8 %). У пациентов, получающих длительное лечение (по меньшей мере, 48 недель), повышение на $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ было очень частым (64,4%, 31,7% и 12,3 % соответственно).

²Среднее увеличение показателей липидов натошак (общего холестерина, холестерин ЛПНП, триглицериды) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

³Часто наблюдалось увеличение уровня холестерина от исходных значений натошак ($< 5,17$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л). Изменение уровня общего холестерина натошак от пограничных показателей ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л) было очень частым.

⁴Часто наблюдалось увеличение уровня глюкозы натошак от исходных значений ($< 5,56$ ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л). Изменение уровня глюкозы натошак от пограничных показателей ($\geq 5,56$ - < 7 ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л) было очень частым.

⁵ Часто наблюдалось увеличение уровня триглицеридов натошак от исходных значений ($< 1,69$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л). Изменение концентрации триглицеридов натошак от пограничных показателей ($\geq 1,69$ - $< 2,26$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л) было очень частым.

⁶В клинических исследованиях частота паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимавших оланзапин, была количественно выше, но статистически значимо от плацебо не отличалась. У пациентов, принимавших оланзапин, было меньше случаев паркинсонизма, акатизии и дистонии по сравнению с титруемыми дозами галоперидола. Ввиду отсутствия детальной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных двигательных нарушений, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздней дискинезии и (или) других поздних экстрапирамидных синдромов.

⁷При резком прекращении применения оланзапина наблюдались такие симптомы, как потливость, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

⁸В 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 повышение уровня пролактина было умеренным, и менее чем в 2 раза превышало верхнюю границу нормы.

⁹Нежелательные реакции из базы данных клинических исследований оланзапина.

¹⁰Оценка показателей из базы данных клинических исследований оланзапина.

1993 Б-2019

СОГЛАСОВАНО

¹¹Нежелательные реакции, о которых сообщалось спонтанно в постмаркетинговый период. Частота определена из базы данных клинических исследований оланзапина

¹²Нежелательные реакции, о которых сообщалось спонтанно в постмаркетинговый период. Частота определена по верхней границе 95% доверительного интервала из базы данных клинических исследований оланзапина.

Длительное применение (по меньшей мере, 48 недель)

Со временем увеличивалась доля пациентов, у которых отмечались нежелательные клинически значимые изменения массы тела, содержания глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов. У взрослых пациентов, прошедших 9-12-месячный курс терапии, темп повышения среднего уровня глюкозы в крови замедлился спустя 6 месяцев.

Дополнительные сведения об особых группах пациентов

В клинических исследованиях с участием пациентов пожилого возраста с деменцией терапия оланзапином по сравнению с плацебо была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций (см. также раздел 4.4). Очень частыми нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина в этой группе 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 лекарственным психозом, вызванным агонистами дофаминовых рецепторов, на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось ухудшение паркинсонических симптомов и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных явлений была выше на фоне применения оланзапина, чем в группе плацебо.

В одном клиническом исследовании у пациентов с биполярной манией комбинированная терапия оланзапина с вальпроатом в 4,1 % случаях приводила к развитию нейтропении, потенциальным причинным фактором может служить высокая плазменная концентрация вальпроата. Применение оланзапина с литием или вальпроатом приводило к увеличению частоты развития ($\geq 10\%$) тремора, сухости во рту, повышению аппетита и увеличению массы тела. Кроме того, часто сообщалось о расстройстве речи. При комбинированной терапии оланзапином с препаратами лития или дивальпроэкса в рамках непродолжительного курса лечения (до 6 недель), у 17,4 % пациентов наблюдалось увеличение массы тела ≥ 7 % по сравнению с исходной. Долгосрочная терапия оланзапином (до 12 месяцев) в целях профилактики рецидива у пациентов с биполярным расстройством приводила к повышению ≥ 7 % от исходной массы тела у 39,9 % пациентов.

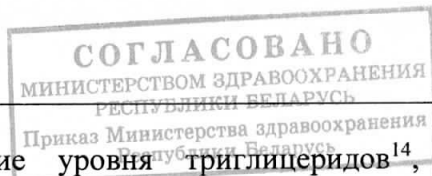
Дети

Оланзапин не показан для лечения детей и подростков младше 18 лет. Несмотря на отсутствие клинических исследований по сравнению применения оланзапина у подростков и взрослых, данные, полученные в исследовании у подростков, сопоставлялись с результатами исследований у взрослых.

В представленной ниже таблице представлены нежелательные реакции, которые у подростков (13-17 лет) регистрировались чаще, чем у взрослых, или нежелательные реакции, которые были выявлены только в краткосрочных клинических исследованиях применения оланзапина у подростков. Клинически значимое увеличение массы тела (≥ 7 %) возникает чаще у подростков, чем у взрослых (при сопоставимых экспозициях). Величина прибавки массы тела и доля пациентов подросткового возраста, у которых было отмечено клинически значимое увеличение массы тела, были выше при длительном применении (по меньшей мере, 24 недели), чем при кратковременном применении.

В каждой частотной категории нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени их серьезности. Используются следующие категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

1993 Б - 2019

**Нарушения метаболизма и питания**

Очень часто: увеличение массы тела¹³, повышение уровня триглицеридов¹⁴, повышенный аппетит.

Часто: повышение уровня холестерина¹⁵.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: седация (включая гиперсомнию, летаргию, сонливость).

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: повышение активности аминотрансфераз печени (АЛТ/АСТ, см. раздел 4.4).

Лабораторные и инструментальные данные

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

¹³После кратковременного курса терапии (средняя продолжительность - 22 дня) повышение массы тела $\geq 7\%$ от исходного значения (кг) наблюдалось очень часто (40,6%), $\geq 15\%$ - часто (7,1%) и $\geq 25\%$ - нечасто (2,5%). При длительной терапии (по меньшей мере, 24 недель) повышение на $\geq 7\%$ от исходной массы тела отмечалось в 89,4% случаев, $\geq 15\%$ - в 55,3 % случаев и $\geq 25\%$ - 29,1 % случаев.

¹⁴ Наблюдалось часто увеличение уровня триглицеридов натощак от нормальных значений ($<1,016$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 1,467$ ммоль/л), и очень часто изменение уровня триглицеридов натощак от пограничных значений ($\geq 1,016$ - $<1,467$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 1,467$ ммоль/л).

¹⁵ Наблюдалось часто увеличение уровня холестерина от нормальных значений натощак ($<4,39$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 5,17$ ммоль/л), и очень часто изменение уровня общего холестерина натощак от пограничных значений ($\geq 4,39$ - $<5,17$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 5,17$ ммоль/л).

¹⁶Повышение уровня пролактина в плазме крови наблюдалось 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка*Признаки и симптомы*

Очень частыми симптомами при передозировке ($>10\%$ случаев) являются тахикардия, возбуждение/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и снижение сознания разной степени тяжести (от седации до комы).

Другие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали делирий, судороги, кому, возможный злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирацию, артериальную гипертензию или гипотензию, аритмии ($<2\%$ случаев передозировки) и остановку сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) – 2 г оланзапина перорально.

Лечение

Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется

провоцирование рвоты. Показаны стандартные при передозировке процедуры, например, промывание желудка, прием активированного угля. Одновременный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50-60 %.

Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль жизненно важных функций организма, включая коррекцию сниженного артериального давления, нарушения кровообращения и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, дофамин и другие адреномиметики, которые являются агонистами β -адренорецепторов, поскольку стимуляция этих рецепторов может усугублять снижение артериального давления. Необходимо проведение мониторинга сердечно-сосудистой системы с целью выявления возможных аритмий. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны продолжаться до восстановления пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины.

АТХ: N05AH03.

5.1.1 Механизм действия

Фармакодинамические эффекты

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным лекарственным препаратом, стабилизирующим настроение. Он обладает 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, холинергическим мускариновым M₁₋₅; альфа-1-адренергическим и H₁-гистаминовым рецепторам.

В исследованиях на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых 5HT₂ рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D₂ рецепторами.

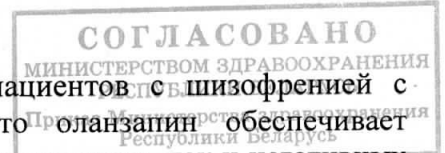
По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, и в тоже время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (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.

В исследовании на здоровых добровольцах при однократном приеме 10 мг оланзапина при помощи позитронно-эмиссионной томографии было показано, что оланзапин в большей степени связывался с серотониновыми 5-HT_{2A}, нежели с дофаминовыми D₂ рецепторами.

Результаты однофотонной эмиссионной компьютерной томографии показали, что у пациентов с шизофренией, у которых наблюдался хороший ответ на терапию оланзапином, отмечалась низкая степень связывания со стриарными D₂-рецепторами по сравнению с пациентами, ответившими на терапию другими антипсихотическими препаратами (включая рисперидон), и была сопоставима по сравнению с пациентами, ответивших на клозапин.

Клиническая эффективность

1993 Б - 2019



В клинических исследованиях с участием более 2900 пациентов с шизофренией с позитивными и негативными симптомами показано, что оланзапин обеспечивает статистически достоверное уменьшение выраженности как позитивных, так и негативных симптомов.

В клиническом исследовании шизофрении, шизоаффективных расстройств и сопутствующих заболеваний с участием 1481 пациента с различной степенью сопутствующих депрессивных симптомов, наблюдалось статистически значимое улучшение настроения по шкале оценки настроения ($p=0,001$) при применении оланзапина (-6,0) по сравнению с галоперидолом (-3,1).

Применение оланзапина в течение трех недель у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом при биполярном расстройстве было более эффективным в отношении уменьшения выраженности маниакальных симптомов по сравнению с плацебо и дивалпроексом. Также оланзапин показал сопоставимую с галоперидолом эффективность, выраженную как доля пациентов с симптоматической ремиссией мании и депрессии на 6 и 12 неделе применения. Применение оланзапина в дозе 10 мг в составе комбинированной терапии с литией или вальпроатом в течение, как минимум, двух недель приводило к более значительному снижению выраженности маниакальных симптомов, чем после шестинедельной монотерапии литием или вальпроатом.

В клиническом исследовании (продолжительностью 12 месяцев) профилактики рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема оланзапина, и затем рандомизированных в группы оланзапина или плацебо, было показано статистически значимое превосходство оланзапина над плацебо в отношении достижения первичной конечной точки – рецидива биполярного расстройства. Было также показано преимущество применения оланзапина над плацебо в отношении предупреждения как маниакальных, так и депрессивных эпизодов.

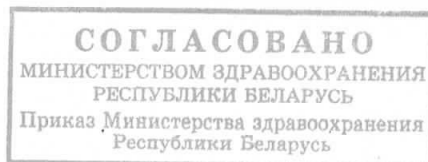
В другом клиническом исследовании (продолжительностью 12 месяцев) по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема комбинации оланзапина и лития, и далее рандомизированных на группы монотерапии оланзапином или литием, было показано, что оланзапин статистически не уступал по эффективности препарату лития в отношении достижения первичной конечной точки – рецидива биполярного расстройства (группа оланзапина – 30%, группа препарата лития – 38,3%; $p=0,055$).

В 18-месячном исследовании комбинированной терапии у пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами, состояние которых было стабилизировано оланзапином в сочетании с приемом таких нормотимиков, как литий или вальпроат, долгосрочная комбинированная терапия оланзапином с литием или вальпроатом не показала статистически значительного превосходства над монотерапией литием или вальпроатом с точки зрения отсрочки рецидивов биполярного расстройства, определенной в соответствии с диагностическими (синдромными) показателями.

Применение у детей

Опыт применения оланзапина у пациентов подросткового возраста (13-17 лет) ограничен данными об эффективности кратковременного применения при шизофрении (в течение 6 недель) и мании, связанной с биполярным расстройством 1 типа (в течение 3 недель) менее чем у 200 подростков. Оланзапин применялся в гибком режиме дозирования (от 2,5 до 20 мг в сутки). На фоне терапии оланзапином у подростков отмечалось более выраженное увеличение массы тела по сравнению со взрослыми. Изменения содержания общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и пролактина (см. разделы 4.4 и 4.8) у подростков были более выраженными, чем у взрослых. Данные о сохранении эффекта или о его долгосрочной безопасности отсутствуют (см. разделы 4.4 и 4.8). Данные о долгосрочной безопасности ограничены главным образом открытыми неконтролируемыми исследованиями.

1993 Б - 2019



5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь оланзапин хорошо всасывается, его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 ч. Пища не влияет на абсорбцию. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь относительно внутривенного введения не определена.

Распределение

При концентрации от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается около 93% оланзапина, преимущественно с альбумином и α_1 -кислым гликопротеином.

Биотрансформация

Оланзапин метаболизируется в печени посредством 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-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 соединением - оланзапином.

Элиминация

После приема внутрь средний период полувыведения оланзапина у здоровых добровольцев варьировался в зависимости от возраста и пола.

У здоровых людей пожилого возраста (старше 65 лет) по сравнению с пациентами моложе 65 лет, средний период полувыведения был больше (51,8 по сравнению с 33,8 ч) и клиренс ниже (17,5 по сравнению с 18,2 л/час). Фармакокинетическая вариабельность, которая наблюдалась у пациентов пожилого возраста, находилась в пределах, установленных для лиц моложе 65 лет.

У 44 пациентов с шизофренией старше 65 лет дозировка от 5 до 20 мг/сут не вызвала каких-либо нехарактерных нежелательных явлений.

Средний период полувыведения у женщин был несколько выше, чем у мужчин (36,7 и 32,3 ч), а клиренс ниже (18,9 и 27,3 л/ч, соответственно). Тем не менее, оланзапин в дозе 5-20 мг показал сопоставимый профиль безопасности у женщин (n=467) по сравнению с мужчинами (n=869).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин), по сравнению со здоровыми добровольцами, достоверных различий в среднем периоде полувыведения (37,7 по сравнению с 32,4 ч) или клиренсе (21,2 по сравнению с 25,0 л/час) не установлено. Около 57% меченного радиоактивным изотопом оланзапина выводится через почки, в основном, в виде метаболитов.

Печеночная недостаточность

Согласно данным небольшого исследования влияния нарушения функции печени у 6 пациентов с клинически значимым (класс А (n = 5) и В (n = 1) по шкале Чайлд-Пью) циррозом, отмечалось незначительное влияние на фармакокинетику оланзапина при пероральном приеме (однократная доза 2,5–7,5 мг): у субъектов с легкой и умеренной дисфункцией печени наблюдался слегка повышенный системный клиренс и более быстрый период полувыведения по сравнению с субъектами без нарушений функции печени (n = 3). Среди субъектов с циррозом печени было больше курящих (4/6; 67 %), чем среди субъектов без нарушения функции печени (0/3; 0 %).

Курение

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

Клиренс оланзапина в плазме был ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с

1993 Б - 2019

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Национальный институт
фармакологии и токсикологии
Республики Беларусь

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.

Дети

Подростки (13-17 лет): фармакокинетические показатели оланзапина схожи у подростков и взрослых. По данным клинических исследований, средняя экспозиция оланзапина у подростков приблизительно на 27 % выше, чем у взрослых. Демографические различия между взрослыми и подростками включает меньшую среднюю массу тела и меньшую распространенность курения среди подростков. Эти факторы, возможно, способствуют более высокой средней экспозиции, наблюдаемой у подростков.

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Клинические признаки токсического действия оланзапина у грызунов характерны для нейролептиков: снижение активности, кома, тремор, клонические судороги, слюноотделение и ингибирование роста массы тела. ЛД₅₀ оланзапина при однократном введении для мышей составляет 210 мг/кг, для крыс – 175 мг/кг. При однократном пероральном введении оланзапина собакам в дозе до 100 мг/кг случаев смерти не наблюдалось. Клинические признаки проявления токсического действия включали седативный эффект, атаксию, тремор, учащенное сердцебиение, затрудненное дыхание, миоз и анорексию. У обезьян однократные пероральные дозы до 100 мг/кг приводили к прострациям, более высокие дозы вызывали глубокое угнетение сознания с утратой рефлекторной деятельности.

Хроническая токсичность

В исследованиях продолжительностью до 3 месяцев на мышах и до 1 года на крысах и собаках преобладающими клиническими признаками токсического действия оланзапина были угнетение ЦНС, проявления антихолинергических эффектов и изменения в периферической крови. Отмечалось развитие толерантности к угнетающему действию на ЦНС. При применении оланзапина в высоких дозах наблюдалось снижение параметров роста. Обратимые эффекты у крыс, связанные с увеличением уровня пролактина, включали уменьшение массы яичников и матки, морфологические изменения в вагинальном эпителии и молочных желез.

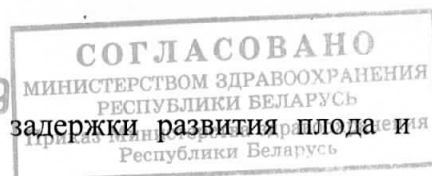
Гематологическая токсичность

Влияние на гематологические параметры оланзапина характерно для всех видов животных, включая дозозависимое снижение лейкоцитов периферической крови у мышей и неспецифическое снижение лейкоцитов периферической крови у крыс; однако цитотоксического действия на костный мозг обнаружено не было. У собак при дозе оланзапина 8 или 10 мг/кг/день отмечалась обратимая нейтропения, тромбоцитопения или анемия (общее воздействие оланзапина [AUC] в 12-15 раз выше, чем у человека, получавшего дозу 12 мг). У собак с цитопенией не было обнаружено нежелательное действие на клетки-предшественники и пролиферирующие клетки костного мозга.

Репродуктивная токсичность

Исследования на животных показали, что оланзапин не обладает тератогенным эффектом. Было отмечено, что развитие седативного эффекта влияет на показатели спаривания самцов крыс. На эстральные циклы оказывали влияние дозы 1,1 мг/кг (в 3 раза превышающие максимальную дозу для человека), а на репродуктивные параметры крыс оказывали влияние дозы 3 мг/кг (в 9 раз превышающие максимальную дозу для человека).

1993 Б-2019



У потомства крыс, получавших оланзапин, наблюдались задержки развития плода и кратковременное снижение активности потомства.

Мутагенность

Оланзапин не демонстрировал мутагенность или кластогенность в полном наборе стандартных испытаний, который включал исследования на обратные мутации у бактерий и исследований на млекопитающих *in vitro* и *in vivo*.

Канцерогенность

Исследования на крысах и мышях показали отсутствие канцерогенности оланзапина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Лактоза моногидрат

Гипромеллоза

Кросповидон

Магния стеарат

Целлюлоза микрокристаллическая

В состав таблеток дозировкой 5 мг дополнительно входит Аквариус™ Преферред HSP BPP218011 Белый.

В состав таблеток дозировкой 10 мг дополнительно входит Аквариус™ Преферред HSP BPP314054 Желтый.

Состав оболочки (Аквариус™ Преферред HSP BPP218011 Белый): гидроксипропилметилцеллюлоза 6сР (Е464), титана диоксид (Е171), коповидон, полидекстроза (Е1200), полиэтиленгликоль 3350, каприлик/каприк триглицериды (триглицериды средней цепи).

Состав оболочки (Аквариус™ Преферред HSP BPP314054 Желтый): гидроксипропилметилцеллюлоза 6сР (Е464), коповидон, полидекстроза (Е1200), полиэтиленгликоль 3350, каприлик/каприк триглицериды (триглицериды средней цепи), титана диоксид (Е171), хинолиновый желтый Лейк, оксид железа желтый (Е172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки в рулонах на основе алюминиевой фольги для лекарственных препаратов. Одну или три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

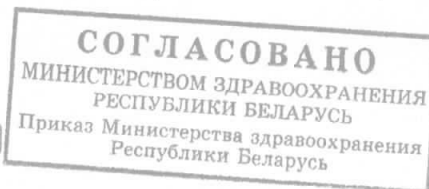
6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном

НД РБ

1993 Б - 2019



порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com



8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 29 сентября 2014 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА