

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**АДАЖИО®**  
**(ADAGIO)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить оланзапіну 5 мг або 10 мг;  
*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; магнію стеарат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний;  
*плівкова оболонка:* гідроксипропілметилцелюлоза; гідроксипропілцелюлоза; поліетиленгліколь; титану діоксид (E171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 5 мг: білі, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки. Гравіювання «APO» на одній стороні, «OLA» над «5» на іншій.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг: білі, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки. Гравіювання «APO» на одній стороні, «OLA» над «10» на іншій.

**Фармакотерапевтична група.**

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом, який стабілізує настрій. Він має широкий спектр фармакологічної дії, що зумовлено впливом на різні рецептори. Виявлено зв'язування з серотоніновими рецепторами 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, допаміновими рецепторами D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, мускариновими рецепторами M<sub>1</sub> – M<sub>5</sub>, адренергічним рецептором α<sub>1</sub> і гістаміновим H<sub>1</sub>-рецептором. У ході досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів 5HT, так і до допамінових і холінергічних. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну 5HT<sub>2</sub>, ніж з рецепторами допаміну D<sub>2</sub>, у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Електрофізіологічні дослідження показали, що оланзапін селективно зменшує збудливість мезолімбічних (A10) допамінергічних нейронів, виявляючи при цьому незначний вплив на стріарні (A9) шляхи, пов'язані з моторною функцією. Оланзапін гальмує умовний рефлекс уникнення, що свідчить про його антипсихотичну активність при прийомі в дозах, менших, ніж дози, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів. На відміну від деяких інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники при проведенні анксиолітичного тесту.

При одноразовому прийомі 10 мг оланзапіну добровольцям у ході позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з'ясовано, що оланзапін мав більший рівень зв'язування з рецепторами 5-HT<sub>2A</sub>, ніж з допаміновими рецепторами D<sub>2</sub>. Крім того, у результаті аналізу зображень, отриманих під час досліджень пацієнтів, хворих на шизофренію, методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) з'ясувалося, що у пацієнтів чутливих до оланзапіну був менший рівень зв'язування зі стріарними D<sub>2</sub>-рецепторами, ніж у інших антипсихотик- та рісперидончутливих пацієнтів, що є порівнянним з таким у

клозапінчутливих пацієнтів.

#### Клінічна ефективність.

Під час лікування хворих на шизофренію з позитивними і негативними симптомами оланзапіном отримано статистично достовірні дані щодо поліпшення як негативних, так і позитивних симптомів.

У пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами при біполярному розладі оланзапін продемонстрував високу ефективність у зниженні маніакальних симптомів.

#### Діти.

Досвід застосування підліткам (віком від 13 до 17 років) обмежений.

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція.

Препарат добре всмоктується після перорального прийому,  $C_{max}$  його в плазмі крові досягається через 5 – 8 годин. На всмоктування оланзапіну прийом їжі не впливає.

##### Розподіл.

Рівень зв'язування оланзапіну з протеїнами плазми крові становив приблизно 93 % при концентрації у межах від 7 нг/мл до 1000 нг/мл. Оланзапін зв'язується переважно з альбуміном і  $\alpha_1$ -кислим глікопротеїном.

##### Біотрансформація.

Оланзапін метаболізується в печінці шляхом кон'югації і окиснення. Основним метаболітом, що циркулює, є 10-N-глюкуронід, який не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Цитохроми P450-CYP1A2 і P450-CYP2D6 сприяють формуванню метаболітів N-десметилу і 2-гідроксиметилу, які виявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін, у ході досліджень на тваринах. Переважаюча фармакологічна активність зумовлена первинним оланзапіном.

##### Виведення.

Після перорального застосування середній період напіввиведення оланзапіну у добровольців коливався залежно від віку та статі.

У здорових літніх добровольців (від 65 років), порівняно з молодшими за віком добровольцями, середній період напіввиведення був триваліший (51,8 проти 33,8 години), кліренс у плазмі був знижений (17,5 проти 18,2 л/год). Фармакокінетичні коливання, що спостерігалися у літніх добровольців, були в межах діапазону молодших добровольців. У 44 хворих на шизофренію віком > 65 років дозування від 5 до 20 мг/добу не було пов'язано з жодним характерним профілем небажаних явищ.

У жінок порівняно з чоловіками середній період напіввиведення був триваліший (36,7 проти 32,3 години), кліренс у плазмі був знижений (18,9 проти 27,3 л/год). Однак оланзапін (5 – 20 мг) показав порівняльний профіль безпеки як у жінок (N = 467), так і у чоловіків (N = 869).

##### Пацієнти з нирковою недостатністю.

У пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв), порівняно зі здоровими добровольцями, не було істотної різниці в показниках середнього періоду напіввиведення (37,7 проти 32,4 години) або кліренсу в плазмі (21,2 проти 25,0 л/год). Дослідження показали, що приблизно 57 % оланзапіну з радіоактивною міткою присутні в сечі, головним чином у вигляді метаболітів.

##### Пацієнти, які палять.

У пацієнтів зі слабким порушенням функції печінки, які палили, середній період напіввиведення був триваліший (39,3 год), кліренс у плазмі був знижений (18,0 л/год) порівняно з такими у пацієнтів без порушень функції печінки, які не палили (48,8 год та 14,1 л/год відповідно).

У некурців порівняно з курцями (чоловіки та жінки) середній період напіввиведення був триваліший (38,6 проти 30,4 год), кліренс у плазмі був знижений (18,6 проти 27,7 л/год).

Кліренс оланзапіну у плазмі нижчий у літніх пацієнтів порівняно з молодими, у жінок порівняно з чоловіками та у некурців порівняно з курцями. І все ж значення впливу таких факторів, як вік, стать та паління, на кліренс оланзапіну у плазмі та період напіввиведення мале порівняно із відмінностями у різних індивідуумів.

## Діти.

Фармакокінетика оланзапіну у підлітків і дорослих подібна.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

Оланзапін ефективний для підтримання досягнутого клінічного ефекту під час тривалої терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію.

Оланзапін показаний для лікування маніакальних епізодів помірного та важкого ступеня.

Оланзапін показаний для профілактики повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивну відповідь при лікуванні оланзапіном манії.

### ***Противопоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Діти.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводились тільки за участю дорослих.

#### Речовини, що впливають на оланзапін.

Оскільки оланзапін метаболізується ізоферментом CYP1A2, речовини, що специфічно інгібують або індують цей ізофермент, можуть впливати на фармакокінетику оланзапіну.

#### Індуктори CYP1A2.

Паління або застосування карбамазепіну підвищують метаболізм оланзапіну, що може призвести до зниження концентрації оланзапіну. Спостерігалось слабе або помірне підвищення кліренсу оланзапіну. Клінічні висновки обмежені, але рекомендується клінічний моніторинг та, якщо необхідно, збільшення дози оланзапіну.

#### Інгібітори CYP1A2.

Флуоксамін, специфічний інгібітор CYP1A2, істотно знижує метаболізм оланзапіну. Це призводить до середнього зростання  $C_{max}$  після прийому флуоксаміну на 54 % у жінок, які не палять, та на 77 % у чоловіків, які палять. Середнє зростання AUC оланзапіну становить 52 % та 108 % відповідно. Для пацієнтів, які застосовують флуоксамін або будь-які інші інгібітори CYP1A2, наприклад ципрофлоксацин, необхідно призначати знижені дози оланзапіну. Необхідно розглянути можливість зниження дози оланзапіну, якщо ініційовано лікування інгібітором CYP1A2.

#### Зниження біодоступності.

Активоване вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50–60 % – його потрібно застосовувати щонайменше за 2 години до прийому або через 2 години після прийому оланзапіну.

Флуоксетин (інгібітор CYP2D6), разова доза антацидів, що містять алюміній та магній, або циметидину істотно не впливали на фармакокінетику оланзапіну.

#### Потенційна здатність оланзапіну впливати на інші лікарські засоби.

Оланзапін може виявляти антагонізм до ефектів прямих та непрямих агоністів допаміну.

Оланзапін не пригнічував основні CYP450-ізоферменти (наприклад 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro*. Таким чином, не очікується ніяких особливих взаємодій, що підтверджено в дослідженнях *in vivo*, де не відзначалось інгібування метаболізму оланзапіну при застосуванні таких активних речовин: трициклічних антидепресантів (головним чином представлені ізоферментом CYP2D6), варфарину (CYP2C9), теофіліну (CYP1A2) або діазепаму (CYP3A4, 2C19).

Не було відзначено взаємодії оланзапіну при застосуванні з літієм або біпериденом.

Терапевтичний моніторинг рівнів вальпроату в плазмі крові не виявив необхідності корекції дози вальпроату при супутньому призначенні з оланзапіном.

### Загальна активність щодо ЦНС.

З обережністю слід застосовувати оланзапін пацієнтам, які приймають етанол або лікарські засоби, що можуть спричинити пригнічення центральної нервової системи (ЦНС).

Супутнє застосування оланзапіну з антипаркінсонічними препаратами пацієнтам із хворобою Паркінсона та деменцією не рекомендується.

### Інтервал QTc.

Слід з обережністю призначати оланзапін з іншими препаратами пацієнтам з ризиком підвищення інтервалу QTc.

Інгібітори CYP2D6. Флуоксетин (60 мг на один прийом або 60 мг щоденно протягом 8 днів) спричиняє середнє зростання максимальної концентрації оланзапіну на 16 % та середнє зниження кліренсу оланзапіну на 16 %. Значення впливу цих факторів мале порівняно із відмінностями у різних індивідуумів, тому зміни дозування зазвичай не рекомендовані.

Антигіпертензивні засоби. Оланзапін через потенційну здатність знижувати артеріальний тиск може посилювати ефекти певних антигіпертензивних засобів.

Леводопа та агоністи допаміну. Оланзапін може виявляти антагонізм до ефектів леводопи та агоністів допаміну.

Іміпрамін. Разові дози оланзапіну не виявляють впливу на фармакокінетику іміпраміну або його активного метаболіту дезипраміну.

### ***Особливості застосування.***

Під час лікування антипсихотичними засобами поліпшення клінічного стану пацієнта може зайняти від декількох днів до декількох тижнів. Протягом цього періоду необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів.

*Психоз, пов'язаний з деменцією та/або розладами поведінки.*

Оланзапін не призначений для лікування психозів, пов'язаних з деменцією та/або порушенням поведінки, а також не рекомендується для застосування таким пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків.

У ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 6 – 12 тижнів) за участю літніх пацієнтів (середній вік 78 років), які страждали на психози, пов'язані з деменцією та/або порушенням поведінки, кількість летальних випадків була у 2 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно із плацебо (3,5 % проти 1,5 % відповідно). Висока летальність не була пов'язана з величиною застосовуваних доз оланзапіну (середня добова доза становила 4,4 мг) або з тривалістю лікування. Фактори ризику підвищення летальності включають вік від 65 років, дисфагію, занепокоєння, недоїдання та зневоднення, легеневі стани (пневмонія з аспірацією або без такої), супутнє застосування бензодіазепінів. Проте летальність була вищою при терапії оланзапіном, ніж при прийомі плацебо, незалежно від факторів ризику.

У ході клінічних досліджень спостерігалися випадки цереброваскулярних побічних реакцій (інсульт, транзиторний ішемічний інсульт), у тому числі з летальним наслідком. Кількість цереброваскулярних побічних реакцій була у 3 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно із плацебо (1,3 % проти 0,4 % відповідно). Усі пацієнти, які приймали оланзапін або плацебо і у яких спостерігалися цереброваскулярні побічні реакції, мали фактори ризику. Вік від 75 років та судинний/змішаний тип деменції були ідентифіковані як фактори ризику цереброваскулярних побічних реакцій при терапії оланзапіном. Ефективність оланзапіну не була встановлена у ході цих досліджень.

*Хвороба Паркінсона.* Не рекомендовано застосування оланзапіну в терапії психозів, що асоційовані з агоністами допаміну. Не рекомендоване супутнє застосування оланзапіну та протипаркінсонічних лікарських засобів пацієнтам із хворобою Паркінсона та деменцією. У ході клінічних досліджень дуже часто спостерігалось погіршення симптоматики хвороби Паркінсона та галюцинації, частіше, ніж при прийомі плацебо; при лікуванні психотичних симптомів терапія оланзапіном не була більш ефективною порівняно із застосуванням плацебо. З самого початку цих досліджень від пацієнтів вимагалось постійне застосування найменшої ефективною дози антипаркінсонічних лікарських засобів (агоністів допаміну), а також застосування тих самих антипаркінсонічних лікарських засобів і доз протягом усього дослідження. Терапію оланзапіном було розпочато з дози 2,5 мг/добу, яку збільшували шляхом титрування до максимального показника 15 мг/добу.

*Нейролептичний злоякісний синдром.* Нейролептичний злоякісний синдром (НЗС) – це потенційно летальний симптомокомплекс, описаний у зв'язку з антипсихотичними препаратами. Рідко повідомлялося про випадки НЗС, пов'язані із застосуванням оланзапіну. Клінічними проявами НЗС є гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярний пульс або зміна артеріального тиску, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки включають підвищений рівень креатинфосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Клінічний прояв НЗС або наявність гіпертермії без клінічного прояву НЗС потребує негайної відміни всіх антипсихотичних засобів, включаючи оланзапін.

*Гіперглікемія і цукровий діабет.*

Нечасто повідомлялося про гіперглікемію та/або розвиток цукрового діабету чи про погіршення перебігу вже наявного цукрового діабету, асоційованого з кетоацидозом або діабетичною комою, а також про летальні випадки. Іноді повідомлялося про попереднє підвищення маси тіла, що могло бути фактором ризику.

Рекомендовано проводити відповідний клінічний моніторинг стану пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів з факторами ризику розвитку цукрового діабету, зокрема вимірювати рівень глюкози в крові на початку лікування, через 12 тижнів, а також щорічно надалі. Пацієнти, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи Адажіо<sup>®</sup>, повинні бути під наглядом стосовно проявів симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). У пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів з факторами ризику розвитку діабету необхідно регулярно перевіряти рівень контролю глюкози. Слід контролювати масу тіла, наприклад: на початку лікування, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів, а також один раз на квартал надалі.

*Антихолінергічна активність.* У ході клінічних досліджень виявлено низьку частоту антихолінергічних явищ. Однак через обмеженість клінічного досвіду застосування оланзапіну пацієнтам із супутніми захворюваннями слід бути обережним у разі призначення препарату пацієнтам із гіпертрофією простати, паралітичною кишковою непрохідністю або подібними станами.

*Показники печінкової функції.* При застосуванні оланзапіну часто спостерігалися транзиторні асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), особливо на початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/чи АсАТ, симптомами порушення діяльності печінки, станами, пов'язаними з печінковою недостатністю, а також пацієнтам, які приймають потенційно гепатотоксичні препарати, Адажіо<sup>®</sup> призначають з обережністю. При виявленні гепатиту (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне чи змішане ураження печінки) оланзапін необхідно відмінити.

*Нейтропенія.* Оланзапін необхідно призначати з обережністю при низькому рівні лейкоцитів та/або нейтрофілів з будь-якої причини пацієнтам, які отримують лікування препаратами, що можуть спричинити нейтропенію, пацієнтам, які мають в анамнезі медикаментозне пригнічення/токсичне ураження кісткового мозку, пацієнтам із пригніченням кісткового мозку, спричиненим супутніми захворюваннями, опроміненням чи хіміотерапією, та пацієнтам із гіпереозинофілією та мієлопроліферативним захворюванням. Нейтропенія є частим побічним ефектом при сумісному застосуванні вальпроату та оланзапіну.

*Припинення терапії.* При різкому припиненні терапії рідко ( $\geq 0,01\%$  та  $0,1\%$ ) повідомлялося про гострі симптоми, зокрема про надмірне потовиділення, безсоння, тремор, роздратованість, нудоту або блювання.

*QT-інтервал.* У ході клінічних досліджень оланзапін не спричинював довготривалої пролонгації абсолютних інтервалів QT та QTc. Однак, як і при лікуванні іншими антипсихотичними засобами, призначати оланзапін у комбінації з препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QTc, слід з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом пролонгації інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією чи гіпомагніємією.

*Тромбоемболія.* Нечасто повідомлялося про випадки розвитку венозної тромбоемболії ( $\geq 0,1\%$  –  $< 1\%$ ) під час лікування оланзапіном. Причинно-наслідкового зв'язку між лікуванням оланзапіном та розвитком венозної тромбоемболії не встановлено. Однак, беручи до уваги те, що у пацієнтів із шизофренією часто розвивається схильність до тромбоемболії, необхідно

враховувати усі можливі фактори ризику, наприклад іммобілізацію пацієнта, та вживати всіх необхідних запобіжних заходів.

*Загальна дія на ЦНС.* Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно вживати додаткових запобіжних заходів при прийомі оланзапіну разом з іншими препаратами центральної дії, включаючи вживання алкоголю.

*Епілептичні напади.* Оланзапін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі та пацієнтам, чутливим до факторів, що знижують поріг нападів. Нечасто повідомлялося про випадки епілептичних нападів при лікуванні оланзапіном. У більшості цих випадків пацієнти мали в анамнезі епілептичні напади або ризик їх виникнення був підвищений.

*Пізня дискінезія.* У ході клінічних досліджень тривалістю один рік або менше при прийомі оланзапіну спостерігалася статистично значущо більш низька частота виникнення дискінезії, спричиненої лікуванням. Через зростаючий ризик розвитку пізньої дискінезії при тривалому прийомі антипсихотичних препаратів необхідне узгоджене зниження дози або повна відміна препарату при появі у пацієнта симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть погіршуватись або навіть з'являтися після припинення лікування.

*Ортостатична гіпотензія.* Нечасто повідомлялося про випадки ортостатичної гіпотензії у пацієнтів літнього віку в ході клінічних досліджень. Як і при лікуванні іншими антипсихотиками, під час застосування оланзапіну рекомендується періодичне вимірювання артеріального тиску у пацієнтів віком від 65 років.

*Раптова серцева смерть.* У постмаркетингових звітах повідомлялося про випадки раптової серцевої смерті. Відповідно до результатів ретроспективного обсерваційного когортного дослідження, ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, підвищувався майже вдвічі порівняно з пацієнтами, які не застосовували антипсихотики. Ризик при застосуванні оланзапіну відповідає такому при застосуванні атипичних антипсихотичних засобів, що були включені до об'єднаного аналізу.

*Лактоза.* Таблетки містять лактозу, тому їх не можна призначати хворим, що мають спадкову непереносимість лактози, дефіцит лактази Лаппа або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*Допамінергічний антагонізм.* Оланзапін *in vitro* виявляє антагонізм до допаміну та теоретично може протидіяти ефектам леводопи та агоністам допаміну, так само як інші антипсихотичні засоби.

*Глюкоза.* У ході клінічних досліджень (до 52 тижнів) оланзапін спричиняв більші зміни рівня глюкози порівняно з плацебо. Різниця у змінах значень між оланзапіном та плацебо була більшою у пацієнтів із симптомами дисрегуляції глюкози в анамнезі (включаючи пацієнтів з цукровим діабетом або пацієнтів із проявами гіперглікемії). У цих пацієнтів спостерігалася значне підвищення HbA1c порівняно з групою плацебо.

Відсоткове співвідношення пацієнтів, у яких змінився рівень глюкози з нормального або граничного до високого, постійно збільшувалося.

В аналізах пацієнтів, які пройшли 9–12-місячну терапію оланзапіном, підвищений рівень глюкози у крові знижувався через 6 місяців.

*Зміни рівня ліпідів.* Небажані зміни рівня ліпідів можуть спостерігатися у пацієнтів, які лікуються оланзапіном. Зміни рівня ліпідів слід лікувати належним чином у пацієнтів із дисліпідемією та у пацієнтів із факторами ризику розвитку порушень обміну ліпідів. У пацієнтів, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи Адажіо<sup>®</sup>, необхідно регулярно контролювати рівні ліпідів у крові, наприклад: на початку лікування, через 12 тижнів, а також кожні 5 років надалі.

У ході клінічних досліджень, що тривали більше 12 тижнів, у пацієнтів, які приймали оланзапін, спостерігалася підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і тригліцеридів порівняно з групою плацебо.

Значне підвищення рівня ліпідів (загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів) спостерігалася частіше у пацієнтів без порушення обміну ліпідів в анамнезі.

Не спостерігалася статистично підтверджених відмінностей у підвищенні ліпопротеїдів високої щільності між пацієнтами, які приймали оланзапін, та пацієнтами, які приймали плацебо.

Кількісне співвідношення пацієнтів, у яких змінився рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності або тригліцеридів з нормального чи граничного рівня до високого або змінився рівень ліпопротеїдів високої щільності з нормального чи граничного до низького, було більшим у ході довготривалих досліджень (не менше 48 тижнів) порівняно з таким при короткотермінових дослідженнях. У пацієнтів, які пройшли 12-місячну терапію, рівень загального холестерину не зростав після 4 – 6 місяців.

*Суїцид.* Схильність до суїциду притаманна як пацієнтам із шизофренією, так і пацієнтам із біполярним розладом I типу, у зв'язку з чим потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами, які мають високий ризик суїциду та отримують терапію оланзапіном. З метою зниження можливості передозування потрібно виписувати оланзапін у таблетках малими кількостями, достатніми для забезпечення належного лікувального ефекту.

*Маса тіла.* Перед початком терапії оланзапіном слід враховувати потенційні наслідки підвищення маси тіла пацієнта. Пацієнти, які отримують лікування оланзапіном, повинні проходити регулярний моніторинг маси тіла.

*Монотерапія оланзапіном дорослих.* Під час 13 плацебо-контрольованих клінічних досліджень було виявлено, що у пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось підвищення маси тіла в середньому на 2,6 кг порівняно із втратою маси тіла в середньому на 0,3 кг у групі плацебо при медіані застосування 6 тижнів; у 22,2 % пацієнтів із тих, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось підвищення маси тіла не менше ніж на 7 % маси на початку лікування порівняно з 3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування 8 тижнів; у 4,2 % пацієнтів спостерігалось збільшення маси тіла принаймні на 15 % маси на початку лікування порівняно з 0,3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування 12 тижнів. Клінічно значуще збільшення маси тіла спостерігалось у всіх категорій пацієнтів за ІМТ (індекс маси тіла). Припинення терапії через збільшення маси тіла потребували 0,2 % пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, порівняно з 0 % пацієнтів з групи плацебо.

У ході довготривалих клінічних досліджень (не менше 48 тижнів) середнє збільшення маси тіла у пацієнтів було 5,6 кг (при медіані застосування 573 дні; N = 2021). Кількість пацієнтів, у яких спостерігалось збільшення маси тіла не менш ніж на 7 %, 15 % або 25 % початкової маси, при довготривалому застосуванні оланзапіну становила 64 %, 32 % та 12 % відповідно. Припинення терапії через збільшення маси тіла потребували 0,4 % пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном протягом не менш ніж 48 тижнів.

*Дисфагія.* Порушення езофагальної моторики та задишка були асоційовані з прийомом антипсихотичних засобів. Аспіраційна пневмонія була частою причиною захворюваності та смертності у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Оланзапін не схвалений для лікування пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

*Регуляція температури тіла.* Порушення здатності тіла знижувати свою температуру спостерігалось у зв'язку із антипсихотиками. Рекомендовано зважати на цей факт при призначенні оланзапіну пацієнтам, які знаходяться в умовах, що можуть призвести до підвищення температури тіла, таких як посилені тренування, перебування в умовах екстремальних температур, супутнє застосування засобів з антихолінергічною активністю або стан дегідратації.

*Застосування пацієнтам, які мають супутні захворювання.* Клінічний досвід застосування оланзапіну пацієнтам із певними захворюваннями обмежений. Оланзапін посилює *in vitro* афінність до мускаринових рецепторів. У ході премаркетингових клінічних досліджень оланзапіну його застосування було асоційоване із запорами, відчуттям сухості в роті, тахікардією та іншими побічними явищами, що, можливо, пов'язані з холінергічним антагонізмом. Подібні побічні реакції нечасто призводили до припинення терапії оланзапіном, але необхідно з обережністю застосовувати оланзапін пацієнтам із клінічно значущою гіпертрофією простати, вузькокутовою глаукомою, паралітичною непрохідністю кишечника в анамнезі або зі спорідненими станами, спричиненими холінергічним антагонізмом, які можуть погіршуватися у присутності оланзапіну. У ході 5 плацебо-контрольованих досліджень оланзапіну у пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією (n = 1184), спостерігалися такі побічні реакції, пов'язані із терапією, із частотою виникнення не менше 2 % та зі значущо більш високою частотою виникнення порівняно з пацієнтами групи плацебо: падіння, сонливість, периферичні набряки, порушення ходи, нетримання сечі,

летаргія, збільшення маси тіла, астения, пірексія, пневмонія, відчуття сухості в роті та зорові галюцинації. Частота припинення терапії через побічні явища була вищою у групі, яка отримувала оланзапін, порівняно з плацебо (13 % порівняно з 7 % відповідно). У пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією, які отримують оланзапін, вищий рівень випадків смерті порівняно з групою плацебо. Оланзапін не показаний для лікування пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією. Оланзапін не застосовувався в достатній кількості випадків у пацієнтів з нещодавнім інфарктом міокарда або нестабільним серцевим захворюванням. Пацієнти з вищевказаними діагнозами були виключені з премаркетингових клінічних досліджень. Слід з обережністю застосовувати оланзапін для лікування пацієнтів із серцевими захворюваннями через ризик виникнення ортостатичної гіпотензії.

*Лабораторні дослідження.* Рекомендується контролювати глюкозу натще та ліпідний профіль на початку лікування та періодично під час лікування.

*Гіперпролактинемія.* Як і інші засоби із властивостями антагоністів допамінових рецепторів D<sub>2</sub>, оланзапін підвищує в крові рівні пролактину, і це підвищення зберігається при тривалому застосуванні. Гіперпролактинемія може пригнічувати гіпоталамічний гормон GnRH, результатом чого є зниження секреції пітуїтарного гонадотропіну. Це, в свою чергу, може інгібувати репродуктивну функцію шляхом порушення гонадного сперматогенезу як у чоловіків, так і у жінок. Повідомлялося про галакторею, аменорею, гінекомастію та імпотенцію у пацієнтів, які отримували препарати, що підвищували рівень пролактину. Довготривала гіперпролактинемія, асоційована із гіпогонадізмом, може призвести до зниження щільності кісток як у чоловіків, так і у жінок.

*Додаткові дослідження / лабораторні дані.* Беручи до уваги, що у ході деяких досліджень на тваринах спостерігалася нейтропенія, асоційована із прийомом інших психотропних компонентів, та лейкопенія, асоційована із прийомом оланзапіну (див. нижче «Токсикологічні дослідження на тваринах»), гематологічні параметри оцінювались з особливою уважністю в премаркетингових дослідженнях оланзапіну. У премаркетинговій базі даних оланзапіну не було ознак ризику виникнення клінічно значущої нейтропенії, пов'язаної із лікуванням оланзапіном.

*Постмаркетингові звіти.*

Звіти про побічні реакції після виходу оланзапіну на ринок, які включали нейтропенію, були пов'язані у часі із його прийомом, але не обов'язково мали причинно-наслідковий зв'язок.

*Токсикологічні дослідження на тваринах.*

Під час досліджень оланзапіну на тваринах основними гематологічними результатами були оборотна периферична цитопенія в окремих особин собак при дозуванні 10 мг/кг (у 17 разів більша доза за максимальну рекомендовану денну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла), дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів у мишей і лімфопенія у щурів. У кількох собак, які отримували дози 10 мг/кг, розвинулась оборотна нейтропенія та/або оборотна гемолітична анемія у період між 1-м і 10-м місяцями лікування. Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів відзначалося в мишей, що отримували дозу 10 мг/кг (дорівнює дворазовій максимальній рекомендованій щоденній пероральній дозі для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) у ході досліджень тривалістю 3 місяці. Неспецифічна лімфопенія, відповідно до зниження приросту маси тіла, спостерігалася у щурів, які отримували дозу 22,5 мг/кг (у 11 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) протягом 3 місяців або 16 мг/кг (у 8 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) протягом 6 або 12 місяців. Ніяких доказів цитотоксичності для кісткового мозку не було для жодного з вивчених видів. Клітини кісткового мозку були нормоцелюлярні або гіперцелюлярні, що свідчить про те, що зниження кількості циркулюючих клітин крові було, ймовірно, пов'язано з периферичними (не пов'язаними з кістковим мозком) факторами.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження дії оланзапіну на вагітних. Пацієнтки під час лікування оланзапіном повинні повідомити свого лікаря про вагітність або намір завагітніти. Оскільки досвід лікування вагітних оланзапіном обмежений, оланзапін під час



вагітності необхідно застосовувати тільки тоді, коли очікувані результати виправдовують можливий ризик для плода.

У новонароджених, матері яких приймали антипсихотики (включаючи оланзапін) протягом третього триместру вагітності, існує ризик виникнення побічних реакцій, включаючи екстрапірамідні порушення та/або синдром відміни, симптоми яких можуть після народження змінюватися за силою та тривалістю. Повідомлялося про ажитацію, артеріальну гіпертензію, артеріальну гіпотензію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес-синдром або розлад харчування. Тому необхідно ретельно контролювати стан новонароджених.

При дослідженні здорових жінок, які годували груддю, оланзапін було виявлено у грудному молоці. Середня доза для немовляти (мг/кг) без ризику для нього оцінювалася як 1,8 % материнської дози (мг/кг). Пацієнткам рекомендується не годувати немовлят груддю, якщо вони приймають оланзапін.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Досліджень впливу оланзапіну на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилося. Оскільки оланзапін може спричинити сонливість та запаморочення, пацієнтів слід попередити про небезпеку, пов'язану з експлуатацією механізмів, у т. ч. автотранспортних засобів.

### **Спосіб застосування та дози.**

#### Дорослі.

*Шизофренія.* Рекомендована початкова доза оланзапіну становить 10 мг один раз на день.

*Маніакальні епізоди.* Рекомендована початкова доза оланзапіну як монотерапії становить 15 мг на добу або 10 мг на добу при комбінованому лікуванні.

*Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами.* Рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу. Пацієнти з біполярними розладами, які отримували оланзапін для лікування маніакальних епізодів, повинні продовжувати отримувати оланзапін у тому ж дозуванні і для профілактики повторних нападів. За умови розвитку нового маніакального, депресивного або змішаного епізоду лікування необхідно продовжувати (за необхідності оптимізувавши дозу) разом із підтримувальною терапією для лікування симптомів порушення настрою, якщо є клінічна необхідність.

*Лікування шизофренії, маніакальних епізодів та попередження рецидивів біполярного розладу.* Щоденну дозу визначають на підставі клінічного статусу в діапазоні від 5 до 20 мг на добу. Збільшення рекомендованої початкової дози проводять з інтервалами не менше 24 годин лише після клінічного обстеження. Оланзапін застосовують незалежно від прийому їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. При відміні препарату завершення терапії потрібно проводити поступово.

*Діти.* Застосування оланзапіну дітям та підліткам (віком до 18 років) не рекомендоване у зв'язку із недостатністю даних із безпеки та ефективності. У ході короткострокових досліджень у пацієнтів підліткового віку відмічалось збільшення маси тіла, зміни рівнів пролактину та ліпідів порівняно з дорослими.

*Пацієнти літнього віку.* Призначення меншої початкової дози (5 мг на день) зазвичай не потрібне. Необхідність призначення меншої початкової дози потрібно розглядати для пацієнтів віком понад 65 років за наявності клінічних показань.

*Пацієнти з нирковою та/або печінковою недостатністю.* Меншу початкову дозу (5 мг на день) можна призначати таким пацієнтам. За наявності помірної печінкової недостатності (цироз, класи недостатності А або В за шкалою Чайлда-П'ю) початкова доза повинна становити 5 мг, і підвищувати дозу необхідно з обережністю.

*Стать.* Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

*Курці.* Корекція дози залежно від наявності/відсутності звички до паління не потрібна.

Меншу початкову дозу можна призначати пацієнтам з комбінацією факторів (жіноча стать, літній вік, відсутність звички до паління), які можуть знижувати метаболізм оланзапіну. Підвищення дози для таких пацієнтів, якщо це показано, потрібно здійснювати поступово, з обережністю.

Пацієнтам з комбінацією факторів слід спочатку призначати найнижчу дозу (5 мг) та здійснювати моніторинг їх стану протягом кількох наступних діб. Якщо покращення стану відсутнє, дозу можна збільшити до 10 мг за умови моніторингу стану пацієнта протягом кількох днів після підвищення дози. Підвищення дози може продовжуватись, як описано вище, до досягнення максимальної дози 20 мг.

#### *Діти.*

Оланзапін не рекомендований для лікування дітей та підлітків віком до 18 років. Дослідження пацієнтів віком 13 – 17 років показали різні побічні реакції, а саме: збільшення маси тіла, зміни метаболічних параметрів та збільшення рівня пролактину. Результати, що були пов'язані з цими побічними діями, не досліджувались і залишаються невідомими.

#### **Передозування.**

*Симптоми.* Дуже поширені (> 10 % випадків) – тахікардія, ажитація/агресивність, дизартрія, різні екстрапірамідні симптоми та знижений рівень свідомості, що варіюється від седації до коми.

Іншими значними ускладненнями передозування є делірії, судоми, кома, можливість нейролептичного злякисного синдрому, пригнічення дихання, аспірація, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, серцева аритмія (< 2 % випадків передозування) та кардіопульмональний шок. Летальні наслідки відмічалися при гострому передозуванні на рівні 450 мг, але були й випадки виживання після гострого передозування при прийомі 2 г оланзапіну перорально.

*Лікування.* Специфічний антидот оланзапіну відсутній. Не рекомендуються препарати, що спричиняють блювання. Рекомендовано стандартні процедури при передозуванні (наприклад промивання шлунка, прийом активованого вугілля). Було виявлено, що супутній прийом активованого вугілля зменшує біодоступність оланзапіну при пероральному прийомі на 50 – 60 %.

Відповідно до клінічних проявів слід налагодити симптоматичне лікування та моніторинг життєво важливих функцій, включаючи лікування артеріальної гіпотензії та циркуляторної недостатності, а також підтримання дихання. Не слід застосовувати епінефрин, допамін та інші симпатоміметики з дією, характерною для бета-агоністів, оскільки бета-стимуляція може посилити прояви гіпотонії. Для виявлення можливих аритмій необхідний моніторинг серцево-судинної системи. Ретельний медичний нагляд та моніторинг повинен тривати до повного одужання пацієнта.

#### **Побічні реакції.**

Найбільш частими побічними реакціями (спостерігалися у  $\geq 1\%$  пацієнтів), пов'язаними із застосуванням оланзапіну в ході клінічних досліджень, були: сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівня пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози і тригліцеридів у крові, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, акатизія, паркінсонізм, лейкопенія, нейтропенія, дискінезія, ортостатична гіпотензія, антихолінергічні ефекти, транзиторне асимптоматичне підвищення печінкових трансаміназ, висипання, астения, стомлюваність, гіпертермія, артралгія, підвищення рівня алкалінфосфатази, гамма-глутамілтрансферази, сечової кислоти, креатинфосфокінази і набряки.

Нижче приведено основні побічні реакції, визначені у ході клінічних досліджень та/або на основі постмаркетингового досвіду:

*Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* еозинофілія, лейкопенія<sup>10</sup>, нейтропенія<sup>10</sup>, тромбоцитопенія<sup>11</sup>.

*Порушення з боку імунної системи:* гіперчутливість<sup>11</sup>.

*Порушення обміну речовин та розлади травлення:* збільшення маси тіла<sup>1</sup>, підвищення рівня холестерину<sup>2,3</sup>, підвищення рівня глюкози<sup>4</sup>, підвищення рівня тригліцеридів<sup>2,5</sup>, глюкозурія, підвищення апетиту, розвиток або загострення цукрового діабету, рідко пов'язаного з кетоацидозом або комою, включаючи деякі випадки з летальним наслідком<sup>11</sup>; гіпотермія<sup>12</sup>.

*Порушення з боку нервової системи:* сонливість, запаморочення, акатизія<sup>6</sup>, паркінсонізм<sup>6</sup>, дискінезія<sup>6</sup>, епілептичні напади, якщо вони були в анамнезі або були наявні фактори ризику<sup>11</sup>,

дистонія (включаючи окулярний симптом)<sup>11</sup>, пізня дискінезія<sup>11</sup>, амнезія<sup>9</sup>, дизартрія, нейролептичний злоякісний синдром<sup>12</sup>, синдром відміни<sup>12</sup>.

*Порушення з боку системи дихання, органів грудної клітки та медіастинальні порушення:* кровотеча з носа<sup>9</sup>.

*Порушення з боку серцевої системи:* брадикардія, подовження інтервалу QTc, вентрикулярна тахікардія/фібриляція, раптова смерть<sup>11</sup>.

*Порушення з боку судинної системи:* ортостатична гіпотензія<sup>10</sup>, тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та глибокий венозний тромбоз).

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* легкі короткострокові антихолінергічні ефекти, включаючи запори і сухість у роті, здуття живота<sup>9</sup>, панкреатити<sup>11</sup>.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи:* транзиторні, асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), особливо на початку лікування, периферичні набряки, гепатити (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ушкодження печінки)<sup>11</sup>.

*Порушення з боку шкіри та її похідних:* висипи, реакції світлочутливості, алопеція.

*Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини:* артралгія<sup>9</sup>, рабдоміоліз<sup>11</sup>.

*Порушення з боку нирок і сечовидільної системи:* нетримання сечі, затримка сечі, утруднене сечовипускання<sup>11</sup>.

*Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз:* еректильна дисфункція у чоловіків, зниження лібідо у жінок та чоловіків, аменорея, збільшення молочних залоз, галакторея у жінок; гінекомастія/збільшення молочних залоз у чоловіків, пріапізм<sup>12</sup>.

*Загальні розлади та особливості застосування:* астенія, втомлюваність, набряки, пірексія<sup>10</sup>.

*Дослідження:* підвищення рівня пролактину в плазмі крові<sup>8</sup>, підвищення рівня алкалінфосфатази<sup>10</sup>, підвищення креатинфосфокінази<sup>11</sup>, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази<sup>10</sup>, підвищення рівня сечової кислоти<sup>10</sup>, підвищення рівня загального білірубину.

*Вагітність, післяпологовий та перинатальний період:* синдром відміни у новонароджених.

<sup>1</sup> Клінічно значуще збільшення маси тіла спостерігалось в усіх категоріях пацієнтів за ІМТ (індекс маси тіла). Після короткочасного лікування (середня тривалість становила 47 днів) збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$  спостерігалось дуже часто (22,2 % випадків),  $\geq 15\%$  спостерігалось часто (4,2 % випадків),  $\geq 25\%$  спостерігалось нечасто (0,8 % випадків). У пацієнтів, які отримували тривалу терапію (принаймні протягом 48 тижнів), збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$ ,  $\geq 25\%$  спостерігалось дуже часто (у 64,4 %, 31,7 %, 12,3 % випадків відповідно).

<sup>2</sup> Середнє підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерол, ЛПНЩ і тригліцериди) було більш значимим у пацієнтів, у яких спочатку не спостерігалось ліпідної дисрегуляції.

<sup>3</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,17$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 6,2$  ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про різке підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ( $\geq 5,17 - < 6,2$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 6,2$  ммоль/л).

<sup>4</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,56$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 7$  ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про різке підвищення рівня глюкози натще з початкового рівня ( $\geq 5,56 - < 7$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 7$  ммоль/л).

<sup>5</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 1,69$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 2,26$  ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про різке підвищення рівня тригліцеридів натще з початкового рівня ( $\geq 1,69 - < 2,26$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 2,26$  ммоль/л).

<sup>6</sup> Під час клінічних досліджень частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, була вища, ніж у групі плацебо, але клінічно незначно. Частота виникнення паркінсонізму, акатизії і дистонії у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, була нижча, ніж при застосуванні титрованих доз галоперидолу. Через відсутність інформації про наявність в анамнезі гострих або пізніх екстрапірамідних рухових порушень не можна встановити, що оланзапін менше спричиняє пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідні синдроми.

<sup>7</sup> У випадку різкого припинення терапії оланзапіном повідомлялося про гострі симптоми: підвищене потовиділення, безсоння, тремор, ажитацію, нудоту і блювання.

<sup>8</sup> У ході клінічних досліджень (до 12 тижнів) визначено, що концентрація пролактину у плазмі крові перевищувала верхній ліміт норми у 30 % пацієнтів, які застосовували оланзапін. У більшості пацієнтів таке підвищення було помірним і залишалось в межах значень, у два рази нижчих від

верхнього рівня норми.

<sup>9</sup> Побічні реакції визначено в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

<sup>10</sup> Оцінка вимірних значень визначена в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

<sup>11</sup> Побічні реакції визначено зі спонтанних постмаркетингових звітів з періодичністю, що встановлена на основі інтегрованої бази даних оланзапіну.

<sup>12</sup> Побічні реакції визначено зі спонтанних постмаркетингових звітів з періодичністю, що оцінена з використанням довірчого інтервалу у верхньому ліміті норми (95 %) на основі інтегрованої бази даних оланзапіну.

Вплив при довготривалому застосуванні (не менше 48 тижнів). Відомо, що відсоток пацієнтів, у яких відзначалися такі побічні реакції, як клінічно суттєве збільшення маси тіла, зміни рівня глюкози, загального холестерину/ЛПНЩ/ЛПВЩ або тригліцеридів, постійно збільшувався. У дорослих пацієнтів, які закінчили 9 – 12-місячний курс терапії, темп підвищення рівня глюкози в крові натще уповільнився приблизно після 6 місяців лікування.

Побічні реакції в окремих популяціях.

У ході клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку із деменцією терапія оланзапіном була пов'язана з підвищеним рівнем летальних випадків та цереброваскулярними побічними реакціями порівняно з групою плацебо. Дуже поширеними небажаними ефектами, пов'язаними із застосуванням оланзапіну, у цієї групи пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалася пневмонія, підвищення температури тіла, летаргія, еритема, зорові галюцинації та нетримання сечі.

У ході клінічних досліджень серед пацієнтів з медикаментозно індукованим (агоністом допаміну) психозом, пов'язаним із хворобою Паркінсона, погіршення паркінсонівської симптоматики та галюцинації відзначалися дуже часто, частіше, ніж у групі плацебо.

У ході одного клінічного дослідження у пацієнтів із біполярною манією в результаті застосування оланзапіну у комбінації з вальпроатом спостерігалася нейтропенія (4,1 %) – причиною може бути підвищення рівня вальпроату у плазмі крові.

У результаті застосування оланзапіну з літієм або вальпроатом спостерігалися ( $\geq 10$  %) тремор, сухість у роті, збільшення маси тіла, підвищення апетиту. Також повідомлялося про порушення мовлення. Під час терапії оланзапіном у комбінації з літієм або дивалпроексом спостерігалася збільшення маси тіла  $\geq 7$  % ІМТ (індексу маси тіла) у 17,4 % пацієнтів під час інтенсивної терапії (до 6 тижнів). Довготривале лікування оланзапіном (до 12 тижнів) для попередження рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами було пов'язано з підвищенням маси тіла  $\geq 7$  % ІМТ у 39,9 % пацієнтів.

Діти.

Оланзапін не показаний для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Клінічні дослідження, які б порівнювали застосування оланзапіну у підлітків та дорослих, не проводились.

Нижче подано побічні реакції, що зустрічались частіше у підлітків (віком 13 – 17 років), ніж у дорослих, та побічні реакції, що були виявлені тільки під час короткотривалих клінічних досліджень у підлітків. Клінічно значуще збільшення маси тіла ( $\geq 7$  %) частіше спостерігалось у підлітків порівняно з дорослими. Під час довготривалого лікування (не менше 24 тижнів) клінічно значуще збільшення маси тіла було вищим, ніж під час короткотривалого лікування.

Порушення обміну речовин та розлади травлення: збільшення маси тіла<sup>13</sup>, підвищення рівня тригліцеридів<sup>14</sup>, підвищення апетиту, підвищення рівня холестерину<sup>15</sup>.

Порушення з боку нервової системи: седація (у тому числі гіперсомнія, млявість, сонливість).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті.

Порушення з боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ).

Дослідження: зниження рівня загального білірубіну, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня пролактину в плазмі крові<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> Після короткочасного лікування (середня тривалість становила 22 дні) збільшення маси тіла на  $\geq 7$  % спостерігалось дуже часто (40,6 % випадків),  $\geq 15$  % спостерігалось часто (7,1 % випадків), на  $\geq 25$  % (2,5 % випадків). Під час довготривалого лікування (не менше 24 тижнів) у 89,4 % пацієнтів

спостерігалось збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$ , у 55,3 % – на  $\geq 15\%$ , у 29,1 % – на  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 1,016$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 1,467$  ммоль/л). Також спостерігалось різке підвищення рівня тригліцеридів натще з початкового рівня ( $\geq 1,016 - < 1,467$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 1,467$  ммоль/л).

<sup>15</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем холестеролу натще з початкового рівня ( $< 4,39$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 5,17$  ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про різке підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ( $\geq 4,39 - < 5,17$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 5,17$  ммоль/л).

<sup>16</sup> У 47,4 % підлітків спостерігалось підвищення рівня пролактину в плазмі.

Інші побічні реакції, про які повідомлялося в ході клінічних досліджень перорального застосування оланзапіну

*Порушення з боку нервової системи:* атаксія, дизартрія. Також повідомлялося про абстинентний синдром (включаючи діарею, нудоту, блювання).

Постмаркетинговий досвід

*Порушення з боку гепатобіліарної системи:* жовтяниця.

*Порушення з боку шкіри та її похідних:* висипання.

*Порушення з боку імунної системи:* алергічні реакції (включаючи анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, кропив'янку або свербіж).

*Інші основні небажані явища, характерні для пацієнтів з біполярної манією, які отримують оланзапін в комбінації з літієм або вальпроатом:* тремор, порушення мовлення.

*Інші основні небажані явища, характерні для пацієнтів з індукованим лікарським засобом (агоністом допаміну) психозом, пов'язаним з хворобою Паркінсона:* галюцинації.

*Інші основні небажані явища, характерні для літніх пацієнтів з психозом на тлі деменції:* порушення ходи.

**Термін придатності.**

2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 7 таблеток у блістері. По 4 блістери у пачці (виробництво з пакування in bulk фірми-виробника Апотекс Інк, Канада).

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПАТ «Фармак».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

**Дата останнього перегляду.** 02.03.2017.

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**02.03.2017 № 203**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/15810/01/01**  
**UA/15810/01/02**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**АДАЖИО**  
**(ADAGIO)**

**Состав:**

*действующее вещество:* 1 таблетка содержит оланзапина 5 мг или 10 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, моногидрат; магния стеарат; целлюлоза микрокристаллическая; крахмал кукурузный;

*пленочная оболочка:* гидроксипропилметилцеллюлоза; гидроксипропилцеллюлоза; полиэтиленгликоль; титана диоксид (E171).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 5 мг: белые, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки. Гравировка «АРО» на одной стороне, «OLA» над «5» на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 10 мг: белые, круглые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки. Гравировка «АРО» на одной стороне, «OLA» над «10» на другой.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A H03.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным лекарственным средством, стабилизирующим настроение. Он имеет широкий спектр фармакологического действия, что обусловлено влиянием на различные рецепторы. Выявлено связывание с серотониновыми рецепторами 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, допаминовыми рецепторами D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, мускариновыми рецепторами M<sub>1</sub> – M<sub>5</sub>, адренергическим рецептором α<sub>1</sub> и гистаминовым H<sub>1</sub>-рецептором. В ходе исследований поведения животных, которым вводили оланзапин, выявлено антагонизм оланзапина как к серотониновым рецепторам 5HT, так и к допаминовым и холинергическим. Оланзапин имеет более высокий уровень связывания с рецепторами серотонина 5HT<sub>2</sub>, чем с рецепторами допамина D<sub>2</sub>, в моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. Электрофизиологические исследования показали, что оланзапин селективно уменьшает возбудимость мезолимбических (A10) допаминергических нейронов, проявляя при этом незначительное влияние на стриарные (A9) пути, связанные с моторной функцией. Оланзапин тормозит условный рефлекс избегания, что свидетельствует о его антипсихотической активности при приеме в дозах, меньших, чем дозы, вызывающие каталепсию, которая является признаком побочных моторных эффектов. В отличие от некоторых других антипсихотических лекарственных средств, оланзапин усиливает реакции на раздражители при проведении анксиолитического теста.

При однократном приеме 10 мг оланзапина добровольцами в ходе позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) установлено, что оланзапин имел больший уровень связывания с

рецепторами 5 HT<sub>2A</sub>, чем с допаминовыми рецепторами D<sub>2</sub>. Кроме того, в результате анализа изображений, полученных во время исследований пациентов, больных шизофренией, методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), выяснилось, что у пациентов, чувствительных к оланзапину, был меньший уровень связывания со стриарными D<sub>2</sub>-рецепторами, чем у других антипсихотик- и рисперидончувствительных пациентов, что сопоставимо с таковым у клозапинчувствительных пациентов.

#### Клиническая эффективность.

При лечении больных шизофренией с положительными и отрицательными симптомами оланзапином получены статистически достоверные данные относительно улучшения как негативных, так и положительных симптомов.

У пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами при биполярном расстройстве оланзапин продемонстрировал высокую эффективность в снижении маниакальных симптомов.

#### Дети.

Опыт применения подросткам (в возрасте от 13 до 17 лет) ограничен.

#### Фармакокинетика.

##### Абсорбция.

Препарат хорошо всасывается после перорального приема, C<sub>max</sub> в плазме крови достигается через 5 – 8 часов. На всасывание оланзапина прием пищи не влияет.

##### Распределение.

Уровень связывания оланзапина с протеинами плазмы крови составляет приблизительно 93 % при концентрации в пределах от 7 нг/мл до 1000 нг/мл. Оланзапин связывается преимущественно с альбумином и α<sub>1</sub>-кислым гликопротеином.

##### Биотрансформация.

Оланзапин метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом, является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Цитохромы P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 способствуют формированию метаболитов N-десметила и 2-гидроксиметила, которые проявляют значительно меньшую фармакологическую активность *in vivo*, чем оланзапин, в ходе исследований на животных. Преобладающая фармакологическая активность обусловлена первичным оланзапином.

##### Выведение.

После перорального приема средний период полувыведения оланзапина у добровольцев колебался в зависимости от возраста и пола.

У здоровых пожилых добровольцев (65 лет и старше), по сравнению с младшими по возрасту добровольцами, средний период полувыведения был более длительный (51,8 по сравнению с 33,8 часа), клиренс в плазме был снижен (17,5 по сравнению с 18,2 л/ч). Фармакокинетические колебания, наблюдавшиеся у пожилых добровольцев, были в пределах диапазона младших добровольцев. В 44 больных шизофренией в возрасте > 65 лет дозировка от 5 до 20 мг/сут не была связана ни с одним характерным профилем нежелательных явлений.

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения был более длительный (36,7 по сравнению с 32,3 часа), клиренс в плазме был снижен (18,9 по сравнению с 27,3 л/ч). Однако оланзапин (5 – 20 мг) показал сопоставимый профиль безопасности как у женщин (N = 467), так и у мужчин (N = 869).

##### Пациенты с почечной недостаточностью.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин), по сравнению со здоровыми добровольцами, не было существенной разницы в показателях среднего периода полувыведения (37,7 по сравнению с 32,4 часа) или клиренса в плазме (21,2 по сравнению с 25,0 л/ч). Исследования показали, что примерно 57 % оланзапина с радиоактивной меткой присутствуют в моче, главным образом в виде метаболитов.

##### Пациенты, которые курят.

У курящих пациентов со слабым нарушением функции печени, средний период полувыведения был более длительный (39,3 ч), а клиренс в плазме был снижен (18,0 л/ч) по

сравнению с некурящими пациентами без нарушений функции печени (48,8 ч и 14,1 л/ч соответственно).

У некурящих по сравнению с курильщиками (мужчины и женщины) средний период полувыведения был длительный (38,6 по сравнению с 30,4 ч), а клиренс в плазме был снижен (18,6 по сравнению с 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме ниже у пожилых пациентов по сравнению с молодыми, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих по сравнению с курильщиками. И все же значение влияния таких факторов, как возраст, пол и курение, на клиренс оланзапина в плазме и период полувыведения мало по сравнению с различиями между индивидуумами.

#### Дети.

Фармакокинетика оланзапина у подростков и взрослых подобна.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

Оланзапин эффективен для поддержания достигнутого клинического эффекта при длительной терапии у пациентов, у которых наблюдался ответ на начальную терапию.

Оланзапин показан для лечения маниакальных эпизодов умеренной и тяжелой степени.

Оланзапин показан для профилактики повторных приступов у пациентов с биполярными расстройствами, у которых был получен положительный ответ при лечении оланзапином мании.

#### ***Противопоказания.***

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата; известный риск закрытоугольной глаукомы.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

#### Дети.

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только при участии взрослых.

#### Вещества, влияющие на оланзапин.

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

#### Индукторы CYP1A2.

Курение или применение карбамазепина повышают метаболизм оланзапина, что может привести к снижению концентрации оланзапина. Наблюдалось слабое или умеренное повышение клиренса оланзапина. Клинические выводы ограничены, но рекомендуется клинический мониторинг и, если необходимо, увеличение дозы оланзапина.

#### Ингибиторы CYP1A2.

Флуоксамин, специфический ингибитор CYP1A2, существенно снижает метаболизм оланзапина. Это приводит к среднему росту  $C_{max}$  после приема флуоксамина на 54 % у женщин, которые не курят, и на 77 % у мужчин, которые курят. Средний рост AUC оланзапина составляет 52 % и 108 % соответственно. Для пациентов, которые применяют флуоксамин или любые другие ингибиторы CYP1A2, например ципрофлоксацин, необходимо назначать сниженные дозы оланзапина. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина, если инициировано лечение ингибитором CYP1A2.

#### Снижение биодоступности.

Активированный уголь снижал пероральную биодоступность оланзапина на 50 – 60 % – его следует применять по меньшей мере за 2 часа до приема или через 2 часа после приема оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP2D6), разовая доза антацидов, содержащих алюминий и магний, или циметидина существенно не влияли на фармакокинетику оланзапина.

#### Потенциальная способность оланзапина влиять на другие лекарственные средства.

Оланзапин может проявлять антагонизм к эффектам прямых и непрямых агонистов допамина.



Оланзапин не подавлял основные CYP450-изоферменты (например 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro*. Таким образом, не ожидается никаких особых взаимодействий, что подтверждено в исследованиях *in vivo*, где не отмечалось ингибирование метаболизма оланзапина при применении таких активных веществ: трициклических антидепрессантов (главным образом представлены изоферментом CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) или диазепама (CYP3A4, 2C19).

Не было отмечено взаимодействия оланзапина при применении с литием или бипериденом. Терапевтический мониторинг уровней вальпроата в плазме крови не выявил необходимости коррекции дозы вальпроата при сопутствующем назначении с оланзапином.

#### Общая активность в отношении ЦНС.

С осторожностью следует применять оланзапин пациентам, которые принимают этанол или лекарственные средства, которые могут вызвать угнетение центральной нервной системы (ЦНС).

Одновременное применение оланзапина с антипаркинсоническими препаратами пациентам с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

#### Интервал QTc.

Следует с осторожностью назначать оланзапин с другими препаратами пациентам с риском повышения интервала QTc.

Ингибиторы CYP2D6. Флуоксетин (60 мг на один прием или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) приводит к росту максимальной концентрации оланзапина в среднем на 16 % и снижению клиренса оланзапина в среднем на 16 %. Значение влияния этих факторов мало по сравнению с различиями между индивидуумами, поэтому изменения дозы обычно не рекомендованы.

Антигипертензивные средства. Оланзапин из-за потенциальной способности снижать артериальное давление может усиливать эффекты определенных антигипертензивных средств.

Леводопа и агонисты допамина. Оланзапин может проявлять антагонизм к эффектам леводопы и агонистов допамина.

Имипрамин. Разовые дозы оланзапина не проявляют влияния на фармакокинетику имипрамина или его активного метаболита дезипрамина.

#### ***Особенности применения.***

Во время лечения антипсихотическими средствами улучшение клинического состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. В течение этого периода необходим тщательный мониторинг состояния пациентов.

#### ***Психоз, связанный с деменцией и/или расстройствами поведения.***

Оланзапин не предназначен для лечения психозов, связанных с деменцией и/или нарушением поведения, а также не рекомендуется для применения данным пациентам в связи с повышением летальности и риска цереброваскулярных случаев.

В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований (продолжительностью 6 – 12 недель) при участии пожилых пациентов (средний возраст 78 лет), страдающих психозами, связанными с деменцией и/или нарушением поведения, количество летальных случаев была в 2 раза выше у пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с плацебо (3,5 % против 1,5 % соответственно). Высокая летальность не была связана с величиной применяемых доз оланзапина (средняя суточная доза составляла 4,4 мг) или с продолжительностью лечения. Факторы риска повышения летальности включают возраст старше 65 лет, дисфагию, беспокойство, недоедание и обезвоживание, легочные состояния (пневмония с аспирацией или без таковой), одновременное применение бензодиазепинов. Однако летальность была выше при терапии оланзапином, чем при приеме плацебо, независимо от факторов риска.

В ходе клинических исследований наблюдались случаи цереброваскулярных побочных реакций (инсульт, транзиторный ишемический инсульт), в том числе с летальным исходом. Количество цереброваскулярных побочных реакций было в 3 раза выше у пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с плацебо (1,3 % против 0,4 % соответственно). Все пациенты, которые принимали оланзапин или плацебо и у которых наблюдались цереброваскулярные побочные реакции, имели факторы риска. Возраст старше 75 лет и

сосудистый/смешанный тип деменции были идентифицированы как факторы риска цереброваскулярных побочных реакций при терапии оланзапином. Эффективность оланзапина не установлена в ходе данных исследований.

*Болезнь Паркинсона.* Не рекомендуется применение оланзапина в терапии психозов, ассоциированных с агонистами допамина. Не рекомендуется одновременное применение оланзапина и противопаркинсонических лекарственных средств пациентам с болезнью Паркинсона и деменцией. В ходе клинических исследований очень часто наблюдалось ухудшение симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинации, чаще, чем при приеме плацебо; при лечении психотических симптомов терапия оланзапином не была более эффективной по сравнению с применением плацебо. С самого начала этих исследований от пациентов требовалось постоянное применение наименьшей эффективной дозы противопаркинсонических лекарственных средств (агонистов допамина), а также применение тех же противопаркинсонических лекарственных средств и доз в течение всего исследования. Терапию оланзапином было начато с дозы 2,5 мг/сут, которую увеличивали путем титрования до максимального показателя 15 мг/сут.

*Нейролептический злокачественный синдром.*

Нейролептический злокачественный синдром (НЗС) – это потенциально летальный симптомокомплекс, описанный в связи с антипсихотическими препаратами. Редко сообщалось о случаях НЗС, связанных с применением оланзапина. Клиническими проявлениями НЗС являются гиперпирексия, мышечная ригидность, потеря сознания и симптомы сердечной нестабильности (нерегулярный пульс или изменение артериального давления, тахикардия, повышенное потоотделение и сердечная аритмия). Дополнительные признаки включают повышенный уровень креатинфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клиническое проявление НЗС или наличие гипертермии без клинического проявления НЗС требует немедленной отмены всех антипсихотических средств, включая оланзапин.

*Гипергликемия и сахарный диабет.*

Нечасто сообщалось о гипергликемии и/или развитии сахарного диабета либо об ухудшении течения уже существующего сахарного диабета, ассоциированного с кетоацидозом или диабетической комой, а также о летальных случаях. Иногда сообщалось о предшествующем повышении массы тела, что могло быть фактором риска.

Рекомендовано проводить соответствующий клинический мониторинг состояния пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета, в частности измерять уровень глюкозы в крови в начале лечения, через 12 недель, а также ежегодно в дальнейшем. Пациенты, получающие лечение антипсихотическими средствами, включая Адажио, должны находиться под наблюдением относительно проявлений симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития диабета необходимо регулярно проверять уровень контроля глюкозы. Следует контролировать массу тела, например: в начале лечения, через 4 недели, через 8 недель и через 12 недель, а также один раз в квартал в дальнейшем.

*Антихолинергическая активность.* В ходе клинических исследований выявлено низкую частоту антихолинергических явлений. Однако из-за ограниченности клинического опыта применения оланзапина пациентам с сопутствующими заболеваниями следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с гипертрофией простаты, паралитической кишечной непроходимостью или подобными состояниями.

*Показатели функции печени.* При применении оланзапина часто наблюдалось транзиторное асимптоматическое повышение уровня печеночных трансаминаз аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), особенно в начале лечения. Пациентам с повышенным уровнем АлАТ и/или АсАТ, симптомами нарушения деятельности печени, состояниями, связанными с печеночной недостаточностью, а также пациентам, которые принимают потенциально гепатотоксические препараты, Адажио назначают с осторожностью. При обнаружении гепатита (включая гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное поражение печени) оланзапин необходимо отменить.

*Нейтропения.* Оланзапин необходимо назначать с осторожностью при низком уровне

лейкоцитов и/или нейтрофилов по любой причине пациентам, получающим лечение препаратами, которые могут вызвать нейтропению, пациентам, имеющим в анамнезе медикаментозное подавление/токсическое поражение костного мозга, пациентам с угнетением костного мозга, вызванным сопутствующими заболеваниями, облучением или химиотерапией, и пациентам с гиперэозинофилией и миелопролиферативным заболеванием. Нейтропения является частым побочным эффектом при совместном применении вальпроата и оланзапина.

*Прекращение терапии.* При резком прекращении терапии редко ( $\geq 0,01\%$  и  $0,1\%$ ) сообщалось про острые симптомы, в частности про чрезмерное потоотделение, бессонницу, тремор, раздражительность, тошноту или рвоту.

*QT-интервал.* В ходе клинических исследований оланзапин не вызывал длительной пролонгации абсолютных интервалов QT и QTc. Однако, как и при лечении другими антипсихотическими средствами, назначать оланзапин в комбинации с препаратами, которые могут вызвать пролонгацию интервала QTc, следует с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста, пациентам с врожденным синдромом пролонгации интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомagneмией.

*Тромбоэмболия.* Нечасто сообщалось о случаях развития венозной тромбоэмболии ( $\geq 0,1\%$  –  $<1\%$ ) во время лечения оланзапином. Причинно-следственной связи между лечением оланзапином и развитием венозной тромбоэмболии не установлено. Однако, принимая во внимание то, что у пациентов с шизофренией часто развивается склонность к тромбоэмболии, необходимо учитывать все возможные факторы риска, например иммобилизацию пациента, и принимать все необходимые предупредительные меры.

*Общее действие на ЦНС.* Учитывая преимущественное влияние оланзапина на ЦНС, необходимо принимать дополнительные меры предосторожности при приеме оланзапина с другими препаратами центрального действия, включая употребление алкоголя.

*Эпилептические припадки.* Оланзапин необходимо с осторожностью применять пациентам с эпилептическими приступами в анамнезе и пациентам, чувствительным к факторам, снижающим порог приступов. Нечасто сообщалось о случаях эпилептических приступов при лечении оланзапином. В большинстве этих случаев пациенты имели в анамнезе эпилептические припадки или риск их возникновения был повышен.

*Поздняя дискинезия.* В ходе клинических исследований продолжительностью один год или меньше при приеме оланзапина наблюдалась статистически значимо более низкая частота возникновения дискинезии, вызванной лечением. Из-за растущего риска развития поздней дискинезии при длительном приеме антипсихотических препаратов необходимо согласованное снижение дозы или полная отмена препарата при появлении у пациента симптомов поздней дискинезии. Со временем эти симптомы могут ухудшаться или даже появляться после прекращения лечения.

*Ортостатическая гипотензия.* Нечасто сообщалось о случаях ортостатической гипотензии у пациентов пожилого возраста в ходе клинических исследований. Как и при лечении другими антипсихотиками, при применении оланзапина рекомендуется периодическое измерение артериального давления у пациентов в возрасте от 65 лет.

*Внезапная сердечная смерть.* В постмаркетинговых отчетах сообщалось о случаях внезапной сердечной смерти. Согласно результатам ретроспективного обсервационного когортного исследования, риск внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших лечение оланзапином, повышался почти вдвое по сравнению с пациентами, которые не применяли антипсихотики. Риск при применении оланзапина соответствует таковому при применении атипичных антипсихотических средств, которые были включены в объединенный анализ.

*Лактоза.* Таблетки содержат лактозу, поэтому их нельзя назначать больным, имеющим наследственную непереносимость лактозы, дефицит лактазы Лаппа или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

*Допамиnergический антагонизм.* Оланзапин *in vitro* проявляет антагонизм к допамину и теоретически может противодействовать эффектам леводопы и агонистам допамина, так же как другие антипсихотические средства.

*Глюкоза.* В ходе клинических исследований (до 52 недель) оланзапин вызывал большие изменения уровня глюкозы по сравнению с плацебо. Разница в изменениях значений между

оланзапином и плацебо была больше у пациентов с симптомами дисрегуляции глюкозы в анамнезе (включая пациентов с сахарным диабетом или пациентов с проявлениями гипергликемии). У этих пациентов наблюдалось значительное повышение HbA1c по сравнению с группой плацебо.

Процентное соотношение пациентов, у которых изменился уровень глюкозы от нормального или предельного к высокому, постоянно увеличивалось.

В анализах пациентов, прошедших 9 – 12-месячную терапию оланзапином, повышенный уровень глюкозы в крови снижался через 6 месяцев.

*Изменения уровня липидов.* Нежелательные изменения уровня липидов могут наблюдаться у пациентов, которые лечатся оланзапином. Изменения уровня липидов следует лечить должным образом у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушений обмена липидов. У пациентов, получающих лечение антипсихотическими средствами, включая Адажио, необходимо регулярно контролировать уровень липидов в крови, например: в начале лечения, через 12 недель, а также каждые 5 лет в дальнейшем.

В ходе клинических исследований, продолжавшихся более 12 недель, у пациентов, принимавших оланзапин, наблюдалось повышение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов по сравнению с группой плацебо.

Значительное повышение уровня липидов (общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов) наблюдалось чаще у пациентов без нарушения обмена липидов в анамнезе.

Не наблюдалось статистически подтвержденных различий в повышении липопротеидов высокой плотности между пациентами, которые принимали оланзапин, и пациентами, которые принимали плацебо.

Количественное соотношение пациентов, у которых изменился уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности либо триглицеридов от нормального или предельного уровня к высокому или изменился уровень липопротеидов высокой плотности с нормального или предельного до низкого, было большим в ходе длительных исследований (не менее 48 недель) по сравнению с таковым при краткосрочных исследованиях. У пациентов, которые прошли 12-месячную терапию, уровень общего холестерина не рос после 4 – 6 месяцев.

*Суицид.* Склонность к суициду присуща как пациентам с шизофренией, так и пациентам с биполярным расстройством I типа, в связи с чем нужно тщательно наблюдать за пациентами, которые имеют высокий риск суицида и получают терапию оланзапином. С целью снижения возможности передозировки нужно выписывать оланзапин в таблетках малыми количествами, достаточными для обеспечения должного лечебного эффекта.

*Масса тела.* Перед началом терапии оланзапином следует учитывать потенциальные последствия повышения массы тела пациента. Пациенты, получающие лечение оланзапином, должны проходить регулярный контроль массы тела.

*Монотерапия оланзапином взрослых.* Во время 13 плацебо-контролируемых клинических исследований было выявлено, что у пациентов, получавших терапию оланзапином, наблюдалось повышение массы тела в среднем на 2,6 кг по сравнению с потерей массы тела в среднем на 0,3 кг в группе плацебо при медиане применения 6 недель; у 22,2 % пациентов из тех, которые получали терапию оланзапином, наблюдалось увеличение массы тела не менее чем на 7 % массы в начале лечения по сравнению с 3 % пациентов группы плацебо при медиане применения 8 недель; у 4,2 % пациентов наблюдалось увеличение массы тела по крайней мере на 15 % массы в начале лечения по сравнению с 0,3 % пациентов группы плацебо при медиане применения 12 недель. Клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у всех категорий пациентов по ИМТ (индекс массы тела). Прекращение терапии из-за увеличения массы тела требовалось для 0,2 % пациентов, получавших лечение оланзапином, по сравнению с 0 % пациентов из группы плацебо.

В ходе длительных клинических исследований (не менее 48 недель) среднее увеличение массы тела у пациентов было 5,6 кг (при медиане применения 573 дня; N = 2021). Количество пациентов, у которых наблюдалось увеличение массы тела не менее чем на 7 %, 15 % или 25 % начальной массы, при длительном применении оланзапина составляла 64 %, 32 % и 12 % соответственно. Прекращение терапии из-за увеличения массы тела требовалось для 0,4 % пациентов, получавших лечение оланзапином в течение не менее 48 недель.

*Дисфагия.* Нарушение эзофагальной моторики и одышка были ассоциированы с приемом антипсихотических средств. Аспирационная пневмония была частой причиной заболеваемости и смертности у пациентов с болезнью Альцгеймера. Оланзапин не одобрен для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера.

*Регуляция температуры тела.* Нарушение способности тела снижать свою температуру наблюдалось в связи с антипсихотиками. Рекомендовано учитывать этот факт при назначении оланзапина пациентам, находящимся в условиях, которые могут привести к повышению температуры тела, таких как усиленные тренировки, пребывание в условиях экстремальных температур, одновременное применение средств с антихолинергической активностью или состояние дегидратации.

*Применение пациентам, которые имеют сопутствующие заболевания.* Клинический опыт применения оланзапина пациентам с определенными заболеваниями ограничен. Оланзапин усиливает *in vitro* аффинность к мускариновым рецепторам. В ходе премаркетинговых клинических исследований оланзапина его применение было ассоциировано с запорами, чувством сухости во рту, тахикардией и другими побочными явлениями, которые возможно, связаны с холинергическим антагонизмом. Подобные побочные реакции нечасто приводили к прекращению терапии оланзапином, но необходимо с осторожностью применять оланзапин пациентам с клинически значимой гипертрофией простаты, узкоугольной глаукомой, паралитической непроходимостью кишечника в анамнезе или с родственными состояниями, вызванными холинергическим антагонизмом, которые могут ухудшаться в присутствии оланзапина. В ходе 5 плацебо-контролируемых исследований оланзапина у пациентов пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией (n = 1184), наблюдались следующие побочные реакции, связанные с терапией, с частотой возникновения не менее 2 % и со значительно более высокой частотой возникновения по сравнению с пациентами группы плацебо: падение, сонливость, периферические отеки, нарушение походки, недержание мочи, летаргия, увеличение массы тела, астения, пирексия, пневмония, ощущение сухости во рту и зрительные галлюцинации. Частота прекращения терапии из-за побочных явлений была выше в группе, получавшей оланзапин, по сравнению с плацебо (13 % по сравнению с 7 % соответственно). У пациентов пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией, которые получают оланзапин, более высокий уровень случаев смерти по сравнению с группой плацебо. Оланзапин не показан для лечения пациентов пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией. Оланзапин не применялся достаточному количеству пациентов с недавним инфарктом миокарда или нестабильным сердечным заболеванием.

Пациенты с вышеуказанными диагнозами были исключены из премаркетинговых клинических исследований. Следует с осторожностью применять оланзапин для лечения пациентов с сердечными заболеваниями из-за риска возникновения ортостатической гипотензии.

*Лабораторные исследования.* Рекомендуется контролировать глюкозу натощак и липидный профиль в начале лечения и периодически во время лечения.

*Гиперпролактинемия.* Как и другие средства со свойствами антагонистов допаминовых рецепторов D2, оланзапин повышает в крови уровни пролактина, и это повышение сохраняется при длительном применении. Гиперпролактинемия может подавлять гипоталамический гормон GnRH, результатом чего является снижение секреции питуитарного гонадотропина. Это, в свою очередь, может ингибировать репродуктивную функцию путем нарушения гонадного сперматогенеза как у мужчин, так и у женщин. Сообщалось о галакторее, аменорее, гинекомастии и импотенции у пациентов, получавших препараты, повышающие уровень пролактина. Продолжительная гиперпролактинемия, ассоциированная с гипогонадизмом, может привести к снижению плотности костей как у мужчин, так и у женщин.

*Дополнительные исследования / лабораторные данные.* Принимая во внимание, что в ходе некоторых исследований на животных наблюдалась нейтропения, ассоциированная с приемом других психотропных компонентов, и лейкопения, ассоциированная с приемом оланзапина (см. ниже «Токсикологические исследования на животных»), гематологические параметры оценивались с особой внимательностью в премаркетинговых исследованиях оланзапина. В премаркетинговой базе данных оланзапина не было признаков риска возникновения

клинически значимой нейтропении, связанной с лечением оланзапином.

#### *Постмаркетинговые отчеты.*

Отчеты о побочных реакциях после выхода оланзапина на рынок, которые включали нейтропению, были связаны во времени с его приемом, но не обязательно имели причинно-следственную связь.

#### *Токсикологические исследования на животных.*

Во время исследований оланзапина на животных основными гематологическими результатами были обратная периферическая цитопения у отдельных особей собак при дозировке 10 мг/кг (в 17 раз больше, чем максимальная рекомендуемая дневная пероральная доза для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup> поверхности тела), дозозависимое снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов у мышей и лимфопения у крыс. У нескольких собак, получавших дозы 10 мг/кг, развилась обратная нейтропения и/или обратная гемолитическая анемия в период между 1-м и 10-м месяцами лечения. Дозозависимое снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов было отмечено у мышей, получавших дозу 10 мг/кг (равна двукратной максимальной рекомендованной ежедневной пероральной дозе для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) в ходе исследований продолжительностью 3 месяца. Неспецифическая лимфопения, в соответствии со снижением прироста массы тела, наблюдалась у крыс, получавших дозу 22,5 мг/кг (в 11 раз больше максимальной рекомендованной ежедневной пероральной дозы для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) в течение 3 месяцев или 16 мг/кг (в 8 раз больше максимальной рекомендованной ежедневной пероральной дозы для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup> поверхности тела) в течение 6 или 12 месяцев. Никаких доказательств цитотоксичности для костного мозга не было ни для одного из изученных видов. Клетки костного мозга были нормоцеллюлярными или гиперцеллюлярными, что говорит о том, что снижение количества циркулирующих клеток крови было, вероятно, связано с периферическими (не связанными с костным мозгом) факторами.

#### *Применение в период беременности или кормления грудью.*

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования действия оланзапина на беременных. Пациентки во время лечения оланзапином должны сообщить своему врачу о беременности или намерении забеременеть. Поскольку опыт лечения беременных оланзапином ограничен, оланзапин во время беременности необходимо применять только тогда, когда ожидаемые результаты оправдывают возможный риск для плода.

У новорожденных, матери которых принимали антипсихотики (включая оланзапин) в течение третьего триместра беременности, существует риск возникновения побочных реакций, включая экстрапирамидные нарушения и/или синдром отмены, симптомы которых могут после рождения изменяться по силе и продолжительности. Сообщалось об ажитации, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме или расстройстве питания. Поэтому необходимо тщательно контролировать состояние новорожденных.

При исследовании здоровых женщин, которые кормили грудью, оланзапин был обнаружен в грудном молоке. Средняя доза для младенца (мг/кг) без риска для него оценивалась как 1,8 % материнской дозы (мг/кг). Пациенткам рекомендуется не кормить младенцев грудью, если они принимают оланзапин.

#### *Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Исследований влияния оланзапина на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось. Поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение, пациентов следует предупредить об опасности, связанной с эксплуатацией механизмов, в т. ч. автотранспортных средств.

#### **Способ применения и дозы.**

##### Взрослые.

*Шизофрения.* Рекомендованная начальная доза оланзапина составляет 10 мг один раз в день.

*Маниакальные эпизоды.* Рекомендованная начальная доза оланзапина в качестве монотерапии составляет 15 мг в сутки или 10 мг в сутки при комбинированном лечении.

*Профилактика повторных приступов у пациентов с биполярными расстройствами.* Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг в сутки. Пациенты с биполярными расстройствами, получавшие оланзапин для лечения маниакальных эпизодов, должны продолжать получать оланзапин в той же дозировке и для профилактики повторных приступов. При развитии нового маниакального, депрессивного или смешанного эпизода лечение необходимо продолжать (при необходимости оптимизировав дозу) вместе с поддерживающей терапией для лечения симптомов нарушения настроения, если есть клиническая необходимость.

*Лечение шизофрении, маниакальных эпизодов и предупреждение рецидивов биполярного расстройства.* Ежедневную дозу определяют на основании клинического статуса в диапазоне от 5 до 20 мг в сутки. Увеличение рекомендованной начальной дозы проводят с интервалами не менее 24 часов только после клинического обследования. Оланзапин применяют независимо от приема пищи, поскольку прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. При отмене препарата завершение терапии нужно проводить постепенно.

*Дети.* Применение оланзапина детям и подросткам (до 18 лет) не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности. В ходе краткосрочных исследований у пациентов подросткового возраста отмечалось увеличение массы тела, изменения уровней пролактина и липидов по сравнению со взрослыми.

*Пациенты пожилого возраста.* Назначение меньшей начальной дозы (5 мг в день) обычно не требуется. Необходимость назначения меньшей начальной дозы следует рассматривать для пациентов старше 65 лет при наличии клинических показаний.

*Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью.* Меньшую начальную дозу (5 мг в день) можно назначать таким пациентам. При наличии умеренной печеночной недостаточности (цирроз, классы недостаточности А или В по шкале Чайлда – Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, и повышать дозу необходимо с осторожностью.

*Пол.* Коррекция дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

*Курильщики.* Коррекция дозы в зависимости от наличия/отсутствия привычки к курению не нужна.

Меньшую начальную дозу можно назначать пациентам с комбинацией факторов (женский пол, пожилой возраст, отсутствие привычки к курению), которые могут снижать метаболизм оланзапина. Повышение дозы для таких пациентов, если это показано, нужно осуществлять постепенно, с осторожностью.

Пациентам с комбинацией факторов следует сначала назначать самую низкую дозу (5 мг) и осуществлять мониторинг их состояния в течение нескольких следующих дней. Если улучшение состояния отсутствует, дозу можно увеличить до 10 мг при условии мониторинга состояния пациента в течение нескольких дней после повышения дозы. Повышение дозы может продолжаться, как описано выше, до достижения максимальной дозы 20 мг.

*Дети.*

Оланзапин не рекомендуется для лечения детей и подростков в возрасте до 18 лет. Исследование пациентов в возрасте 13 – 17 лет показали различные побочные реакции, а именно: увеличение массы тела, изменения метаболических параметров и увеличение уровня пролактина. Результаты, которые были связаны с этими побочными действиями, не исследовались и остаются неизвестными.

***Передозировка.***

*Симптомы.* Распространенные (> 10 % случаев) – тахикардия, агитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и сниженный уровень сознания, который варьируется от седации до комы.

Другими значительными осложнениями передозировки является делирий, судороги, кома, возможность нейролептического злокачественного синдрома, угнетение дыхания, аспирация, артериальная гипертензия или гипотензия, сердечная аритмия (< 2 % случаев передозировки) и кардиопульмональный шок. Летальный исход отмечался при острой передозировке на

уровне 450 мг, но были и случаи выживания после острой передозировки при приеме 2 г оланзапина перорально.

*Лечение.* Специфический антидот оланзапина отсутствует. Не рекомендуются препараты, вызывающие рвоту. Рекомендовано стандартные процедуры при передозировке (например промывание желудка, прием активированного угля). Было обнаружено, что одновременный прием активированного угля уменьшает биодоступность оланзапина при пероральном приеме на 50 – 60 %.

Согласно клиническим проявлениям следует наладить симптоматическое лечение и мониторинг жизненно важных функций, включая лечение артериальной гипотензии и циркуляторной недостаточности, а также поддержание дыхания. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики с действием, характерным для бета-агонистов, поскольку бета-стимуляция может усилить проявления гипотонии. Для выявления возможных аритмий необходим мониторинг сердечно-сосудистой системы. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должен продолжаться до полного выздоровления пациента.

### ***Побочные реакции.***

Наиболее частыми побочными реакциями (наблюдались у  $\geq 1\%$  пациентов), связанными с применением оланзапина в ходе клинических исследований, были: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение уровня пролактина, холестерина (холестерина), глюкозы и триглицеридов в крови, глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзитное асимптоматическое повышение печеночных трансаминаз, сыпь, астения, утомляемость, гипертермия, артралгия, повышение уровня алкалинфосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы и отеки.

Ниже приведены основные побочные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и/или на основе постмаркетингового опыта:

*Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы:* эозинофилия, лейкопения<sup>10</sup>, нейтропения<sup>10</sup>, тромбоцитопения<sup>11</sup>.

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность<sup>11</sup>.

*Нарушение обмена веществ и расстройства пищеварения:* увеличение массы тела<sup>1</sup>, повышение уровня холестерина<sup>2,3</sup>, повышение уровня глюкозы<sup>4</sup>, повышение уровня триглицеридов<sup>2,5</sup>, глюкозурия, повышение аппетита, развитие или обострение сахарного диабета, редко связанного с кетоацидозом или комой, включая некоторые случаи с летальным исходом<sup>11</sup>; гипотермия<sup>12</sup>.

*Со стороны нервной системы:* сонливость, головокружение, акатизия<sup>6</sup>, паркинсонизм<sup>6</sup>, дискинезия<sup>6</sup>, эпилептические припадки, если они были в анамнезе или имелись факторы риска<sup>11</sup>, дистония (включая окулярный симптом)<sup>11</sup>, поздняя дискинезия<sup>11</sup>, амнезия<sup>9</sup>, дизартрия, нейролептический злокачественный синдром<sup>12</sup>, синдром отмены<sup>12</sup>.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и медиастинальные нарушения:* кровотечение из носа<sup>9</sup>.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* брадикардия, удлинение интервала QTc, вентрикулярная тахикардия/фибрилляция, внезапная смерть<sup>11</sup>.

*Со стороны сосудистой системы:* ортостатическая гипотензия<sup>10</sup>, тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и глубокий венозный тромбоз).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* легкие краткосрочные антихолинергические эффекты, включая запоры и сухость во рту, вздутие живота<sup>9</sup>, панкреатиты<sup>11</sup>.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* транзитное, асимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), особенно в начале лечения, периферические отеки, гепатиты (включая гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное повреждение печени)<sup>11</sup>.

*Со стороны кожи и ее производных:* сыпь, реакции светочувствительности, алопеция.

*Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* артралгия<sup>9</sup>, рабдомиолиз<sup>11</sup>.



*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* недержание мочи, задержка мочи, затрудненное мочеиспускание<sup>11</sup>.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:* эректильная дисфункция у мужчин, снижение либидо у женщин и мужчин, аменорея, увеличение молочных желез, галакторея у женщин; гинекомастия/увеличение молочных желез у мужчин, приапизм<sup>12</sup>.

*Общие расстройства и особенности применения:* астения, утомляемость, отеки, пирексия<sup>10</sup>.

*Исследования:* повышение уровня пролактина в плазме крови<sup>8</sup>, повышение уровня алкалинфосфатазы<sup>10</sup>, повышение креатинфосфокиназы<sup>11</sup>, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы<sup>10</sup>, повышение уровня мочевой кислоты<sup>10</sup>, повышение уровня общего билирубина.

*Беременность, послеродовой и перинатальный период:* синдром отмены у новорожденных.

<sup>1</sup> Клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у всех категорий пациентов по ИМТ (индекс массы тела). После кратковременного лечения (средняя продолжительность составила 47 дней) увеличение массы тела на  $\geq 7\%$  наблюдалось очень часто (22,2 % случаев),  $\geq 15\%$  наблюдалось часто (4,2 % случаев),  $\geq 25\%$  наблюдалось нечасто (0,8 % случаев). У пациентов, получавших длительную терапию (по крайней мере в течение 48 недель), увеличение массы тела на  $\geq 7\%$ ,  $\geq 15\%$ ,  $\geq 25\%$  наблюдалось очень часто (в 64,4%, 31,7%, 12,3% случаев соответственно).

<sup>2</sup> Среднее повышение уровня липидов натошак (общий холестерол, ЛПНП и триглицериды) было более значительным у пациентов, у которых изначально не наблюдалось липидной дисрегуляции.

<sup>3</sup> Наблюдалось у пациентов с нормальным исходным уровнем натошак ( $<5,17$  ммоль/л), который повышался до высокого ( $\geq 6,2$  ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня общего холестерина натошак с начального уровня ( $\geq 5,17 - <6,2$  ммоль/л) до высокого уровня ( $\geq 6,2$  ммоль/л).

<sup>4</sup> Наблюдалось у пациентов с нормальным исходным уровнем натошак ( $<5,56$  ммоль/л), который повышался до высокого ( $\geq 7$  ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня глюкозы натошак с начального уровня ( $\geq 5,56 - <7$  ммоль/л) до высокого уровня ( $\geq 7$  ммоль/л).

<sup>5</sup> Наблюдалось у пациентов с нормальным исходным уровнем натошак ( $<1,69$  ммоль/л), который повышался до высокого ( $\geq 2,26$  ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня триглицеридов натошак с начального уровня ( $\geq 1,69 - <2,26$  ммоль/л) до высокого уровня ( $\geq 2,26$  ммоль/л).

<sup>6</sup> Во время клинических исследований частота возникновения паркинсонизма и дистонии у пациентов, получавших лечение оланзапином, была выше, чем в группе плацебо, но клинически незначительно. Частота возникновения паркинсонизма, акатизии и дистонии у пациентов, получавших лечение оланзапином, была ниже, чем при применении титрованных доз галоперидола. Из-за отсутствия информации о наличии в анамнезе острых или поздних экстрапирамидных двигательных нарушений нельзя установить, что оланзапин меньше вызывает позднюю дискинезию и/или другие поздние экстрапирамидные синдромы.

<sup>7</sup> В случае резкого прекращения терапии оланзапином сообщалось об острых симптомах: повышенное потоотделение, бессонница, тремор, агитация, тошнота и рвота.

<sup>8</sup> В ходе клинических исследований (до 12 недель) определено, что концентрация пролактина в плазме крови превышала верхний лимит нормы у 30 % пациентов, получавших оланзапин. У большинства пациентов такое повышение было умеренным и оставалось в пределах значений, в два раза ниже от верхнего уровня нормы.

<sup>9</sup> Побочные реакции определены в результате клинических исследований в интегрированной базе данных оланзапина.

<sup>10</sup> Оценка измеренных значений определена в результате клинических исследований в интегрированной базе данных оланзапина.

<sup>11</sup> Побочные реакции определены из спонтанных постмаркетинговых отчетов с периодичностью, установленной на основе интегрированной базы данных оланзапина.

<sup>12</sup> Побочные реакции определены из спонтанных постмаркетинговых отчетов с периодичностью, что оценена с использованием доверительного интервала в верхнем лимите нормы (95 %) на основе интегрированной базы данных оланзапина.

*Воздействие при длительном применении (не менее 48 недель).* Известно, что процент пациентов, у которых отмечались такие побочные реакции, как клинически существенное увеличение массы тела, изменения уровня глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов, постоянно увеличивался. У взрослых пациентов, которые закончили

9 – 12- месячный курс терапии, темп повышения уровня глюкозы в крови натошак замедлился примерно после 6 месяцев лечения.

#### Побочные реакции в отдельных популяциях.

В ходе клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией терапия оланзапином была связана с повышенным уровнем летальных исходов и цереброваскулярными побочными реакциями по сравнению с группой плацебо. Очень распространенными побочными эффектами, связанными с применением оланзапина, у данной группы пациентов были нарушения походки и падения. Часто наблюдалась пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В ходе клинических исследований у пациентов с медикаментозно индуцированным (агонистом допамина) психозом, связанным с болезнью Паркинсона, ухудшение паркинсонической симптоматики и галлюцинации отмечались очень часто, чаще, чем в группе плацебо.

В ходе одного клинического исследования у пациентов с биполярной манией в результате применения оланзапина в сочетании с вальпроатом наблюдалась нейтропения (4,1 %) – причиной может быть повышение уровня вальпроата в плазме крови.

В результате применения оланзапина с литием или вальпроатом наблюдались ( $\geq 10\%$ ) тремор, сухость во рту, увеличение массы тела, повышение аппетита. Также сообщалось о нарушении речи. Во время терапии оланзапином в комбинации с литием или дивалпроексом наблюдалось увеличение массы тела  $\geq 7\%$  ИМТ (индекса массы тела) у 17,4% пациентов во время интенсивной терапии (до 6 недель). Длительное лечение оланзапином (до 12 недель) для предупреждения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством связано с повышением массы тела  $\geq 7\%$  ИМТ у 39,9 % пациентов.

#### Дети.

Оланзапин не показан для лечения детей и подростков (в возрасте до 18 лет). Клинические исследования, которые бы сравнивали применение оланзапина у подростков и взрослых, не проводились.

Ниже представлены побочные реакции, которые встречались чаще у подростков (в возрасте 13 – 17 лет), чем у взрослых, и побочные реакции, которые были обнаружены только в краткосрочных клинических исследованиях у подростков. Клинически значимое увеличение массы тела ( $\geq 7\%$ ) чаще наблюдалось у подростков по сравнению со взрослыми. Во время длительного лечения (не менее 24 недель) клинически значимое увеличение массы тела было выше, чем во время кратковременного лечения.

Нарушение обмена веществ и расстройства пищеварения: увеличение массы тела<sup>13</sup>, повышение уровня триглицеридов<sup>14</sup>, повышение аппетита, повышение уровня холестерина<sup>15</sup>.

Со стороны нервной системы: седация (в том числе гиперсомния, вялость, сонливость).

Со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных трансаминаз (АлАТ и АсАТ).

Исследования: снижение уровня общего билирубина, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, повышение уровня пролактина в плазме крови<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> После кратковременного лечения (средняя продолжительность составляла 22 дня) увеличение массы тела на  $\geq 7\%$  наблюдалось очень часто (40,6 % случаев),  $\geq 15\%$  наблюдалось часто (7,1 % случаев), на  $\geq 25\%$  (2,5 % случаев). Во время длительного лечения (не менее 24 недель) у 89,4 % пациентов наблюдалось увеличение массы тела на  $\geq 7\%$ , у 55,3 % – на  $\geq 15\%$  и у 29,1 % – на  $\geq 25\%$ .

<sup>14</sup> Наблюдалось у пациентов с нормальным исходным уровнем натошак ( $<1,016$  ммоль/л), который повышался до высокого ( $\geq 1,467$  ммоль/л). Также наблюдалось резкое повышение уровня триглицеридов натошак с начального уровня ( $\geq 1,016 - <1,467$  ммоль/л) до высокого уровня ( $\geq 1,467$  ммоль/л).

<sup>15</sup> Наблюдалось у пациентов с нормальным исходным уровнем холестерина натошак с начального уровня ( $<4,39$  ммоль/л) до высокого уровня ( $\geq 5,17$  ммоль/л). Очень часто сообщалось о резком повышении уровня общего холестерина натошак с начального уровня ( $\geq 4,39 - <5,17$  ммоль/л) до высокого уровня ( $\geq 5,17$  ммоль/л).

<sup>16</sup> У 47,4 % подростков наблюдалось повышение уровня пролактина в плазме.

Другие побочные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований перорального применения оланзапина.

*Со стороны нервной системы:* атаксия, дизартрия. Также сообщалось об абстинентном синдроме (включая диарею, тошноту, рвоту).

Постмаркетинговый опыт

*Со стороны гепатобилиарной системы:* желтуха.

*Со стороны кожи и ее производных:* высыпания.

*Со стороны иммунной системы:* аллергические реакции (включая анафилактикоидные реакции, ангионевротический отек, крапивницу или зуд).

*Другие основные нежелательные явления, характерные для пациентов с биполярной манией, которые получают оланзапин в комбинации с литием или вальпроатом:* тремор, нарушение речи.

*Другие основные нежелательные явления, характерные для пациентов с индуцированным лекарственным средством (агонистом допамина) психозом, связанным с болезнью Паркинсона:* галлюцинации.

*Другие основные нежелательные явления, характерные для пожилых пациентов с психозом на фоне деменции:* нарушение походки.

**Срок годности.**

2 года.

Не использовать препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера в пачке (производство из упаковки in bulk фирмы-производителя Апотекс Инк, Канада).

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места проведения деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 02.03.2017.