

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ТОЛАНЗ 5, ТОЛАНЗ 10 (TOLANZ 5, TOLANZ 10)

Склад:

діюча речовина: оланзапін;

1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить оланзапіну 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), аспартам (Е 951), кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості:

5 мг: круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями, жовтого кольору, з лінією розламу на одній стороні та тисненням «5» – на іншій.

10 мг: круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями, жовтого кольору, з лінією розламу на одній стороні та тисненням «10» – на іншій.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A N03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом та лікарським засобом, який стабілізує настрій, із широким спектром фармакологічної дії, що зумовлено впливом на різні рецептори. Виявлено зв'язування зі серотоніновими рецепторами 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆, допаміновими рецепторами D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, мускариновими рецепторами M₁-M₅, адренергічним рецептором α₁ і гістаміновим H₁-рецептором. У процесі 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 5HT₂, ніж з рецепторами допаміну D₂, та 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 у процесі позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) за участю дорослих добровольців з'ясовано, що оланзапін мав більший рівень зв'язування з рецепторами 5HT_{2A}, ніж з допаміновими рецепторами D₂. Крім того, у результаті аналізу зображень, отриманих під час досліджень пацієнтів, хворих на шизофренію, методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), з'ясувалося, що оланзапінчутливі пацієнти виявляли менший рівень зв'язування зі стріарними D₂-рецепторами, ніж інші пацієнти, чутливі до антипсихотичних лікарських засобів та респіридону, порівняно з пацієнтами, чутливими до клозапіну.

Клінічна ефективність

Під час двох із двох плацебо-контрольованих і двох із трьох порівняльно-контрольованих досліджень за участю понад 2900 хворих на шизофренію з позитивними і негативними симптомами оланзапін показав статистично достовірні дані поліпшення як негативних, так і позитивних симптомів.

У процесі міжнародних подвійних сліпих порівняльних досліджень за участю 1484 хворих на шизофренію, шизоафективність та з асоційованими з цими хворобами розладами з різним ступенем порушень, що пов'язані з депресивними симптомами (16,6 пунктів за шкалою

Монтгомери-Асберга для оцінки депресії), проспективне вторинне дослідження від початку до кінця оцінки змін настрою встановило статистично значуще покращення ($p=0,001$) після лікування оланзапіном (-6,0) порівняно з таким при лікуванні галоперидолом (-3,1).

У пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами при біполярному розладі оланзапін продемонстрував високу ефективність у зниженні маніакальних симптомів протягом 3 тижнів порівняно з плацебо та дивалпроексом. Оланзапін також показав порівняльну ефективність результатів з галоперидолом у перерахуванні на частку пацієнтів із симптоматичною стадією ремісії, починаючи з манії та депресії на 6 і 12 тижнях лікування. У процесі дослідження під час супутнього лікування літієм або вальпроатом протягом 2 тижнів з додаванням оланзапіну у дозі 10 мг встановлено значне зниження симптомів манії порівняно з таким при монотерапії літієм або вальпроатом після 6 тижнів.

У процесі 12-місячного дослідження профілактики рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які досягли ремісії за допомогою оланзапіну і в подальшому були рандомізовані у групи прийому оланзапіну або плацебо, оланзапін продемонстрував статистично значущу перевагу, порівняно з плацебо, в кінцевій точці критерію оцінки рецидиву біполярного розладу. Оланзапін також показав статистично значущі переваги над плацебо в рамках запобігання рецидиву манії або рецидиву депресії.

У процесі наступного 12-місячного дослідження профілактики рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які досягли ремісії у результаті супутнього лікування оланзапіном та літієм і згодом були рандомізовані у групи прийому оланзапіну або літію окремо, оланзапін не мав статистично значущої переваги над літієм у кінцевій точці критерію оцінки рецидиву біполярного розладу (оланзапін 30 %, літій 38,3 %; $p=0,055$).

У процесі 18-місячного дослідження під час супутнього лікування маніакальних або змішаних епізодів стан пацієнтів стабілізували за допомогою оланзапіну, як стабілізатор настрою застосовували літій або вальпроат. Довготривале супутнє лікування оланзапіном з літієм або вальпроатом не встановило статистично значущої переваги над монотерапією літієм або вальпроатом і відстрочення рецидивів біполярних розладів, визначених відповідно до синдромного (діагностичного) критерію.

Діти

Досвід застосування лікарського засобу дітям (віком від 13 до 17 років) обмежений відповідно до отриманих даних щодо ефективності короткотривалого лікування шизофренії (6 тижнів) та манії, пов'язаної з біполярними розладами (3 тижні), за участю менш ніж 200 підлітків. Початкова доза оланзапіну становила 2,5 мг та досягала 20 мг на добу. Під час лікування оланзапіном маса тіла у підлітків значно збільшилася, порівняно з дорослими. У підлітків спостерігалось підвищення рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів та пролактину, порівняно з дорослими. Дані щодо підтримання ефекту лікування та довготривалих досліджень обмежені.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Препарат добре всмоктується після перорального прийому, максимальна концентрація його в плазмі крові (C_{max}) досягається через 5-8 годин. На всмоктування оланзапіну вживання їжі не впливає. Абсолютна біодоступність пероральної форми прийому оланзапіну, порівняно з внутрішньовенною, не встановлена.

Розподіл

Рівень зв'язування оланзапіну з протеїнами плазми крові становив приблизно 93 % для концентрації у межах від 7 нг/мл до 1000 нг/мл. Оланзапін зв'язується переважно з альбуміном і α_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-дезметилу і 2-гідроксиметилу, які виявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін, у процесі досліджень на тваринах. Переважаюча фармакологічна активність зумовлена первинним оланзапіном.

Виведення

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

У здорових літніх добровольців (віком від 65 років), порівняно з молодшими за віком добровольцями, середній період напіввиведення був триваліший (51,8 проти 33,8 години), кліренс у плазмі крові був знижений (17,5 проти 18,2 л/годину). Фармакокінетичні коливання, що спостерігалися у літніх добровольців, знаходяться в межах діапазону для молодших добровольців. У 44 хворих на шизофренію віком від 65 років дозування від 5 до 20 мг на 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), а кліренс у плазмі крові був знижений (18,9 проти 27,3 л/годину). Однак оланзапін (5-20 мг) показав порівнянний 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 крові (21,2 проти 25,0 л/годину). Дослідження показали, що приблизно 57 % оланзапіну з радіоактивною міткою наявні в сечі, головним чином у вигляді метаболітів.

Пацієнти, які палять

У пацієнтів зі слабкими порушеннями функції печінки, які палять, середній період напіввиведення був триваліший (39,3 години), а кліренс у плазмі крові був знижений (18,0 л/годину) порівняно з таким у пацієнтів без порушень функції печінки, які не палять (48,8 години та 14,1 л/годину відповідно).

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

Кліренс оланзапіну у плазмі крові 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 можуть впливати на кліренс оланзапіну у плазмі крові, а період напіввиведення малий порівняно із загальною мінливістю між індивідуумами.

У процесі досліджень за участю пацієнтів-європейців, пацієнтів японської та китайської національностей відмінностей у фармакокінетиці оланзапіну не виявлено.

Діти

Фармакокінетика оланзапіну у підлітків (віком від 13 до 17 років) і дорослих подібна. У процесі клінічних досліджень середній вплив оланзапіну був приблизно на 27 % вищий у підлітків. Демографічні відмінності між підлітками і дорослими включають нижчу середню масу тіла та меншу кількість курців серед пацієнтів підліткового віку. Такі фактори, ймовірно, впливають на вищий середній ефект оланзапіну, що спостерігався у підлітків.

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 тяжкого ступеня.

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

Протипоказання.

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.

Взаємодії, що мають потенційний вплив на оланзапін

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

Індуктори CYP1A2

Паління або застосування карбамазепіну підвищували 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

Призначення активованого вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50–60 % і повинно застосовуватися протягом 2 годин до прийому або 2 годин 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 взаємодіяти з іншими лікарськими засобами

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 (що представляють переважно шлях CYP2D6), варфарину (CYP2C9), теофіліну (CYP1A2) або діазепаму (CYP3A4, 2C19).

Не було відзначено взаємодії оланзапіну при призначенні 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 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 з відомим 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 загальною мінливістю між індивідуумами, тому зміни дозування зазвичай не рекомендовані.

Потенційна здатність оланзапіну взаємодіяти з іншими лікарськими засобами

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 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 даним пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. У процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 6-12 тижнів) за участю літніх пацієнтів (середній вік 78 років), які страждають на психози, пов'язані з деменцією та/або порушенням поведінки, кількість летальних випадків була у 2 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно з плацебо (3,5 % проти 1,5 % відповідно). Висока летальність не була пов'язана з величиною застосовуваних доз оланзапіну (середня добова доза становить 4,4 мг) або з тривалістю лікування. Фактори ризику, які можуть спричинити підвищення летальності, включають вік від 65 років, дисфагію, заспокоєння, недоїдання та зневоднення, легеневі стани (пневмонія з або без аспірації), супутнє застосування бензодіазепінів. Проте випадки летальності були вищі при терапії оланзапіном, ніж при прийомі плацебо, незалежно від факторів ризику.

У процесі клінічних досліджень спостерігалися випадки цереброваскулярних побічних реакцій (інсульт, транзиторна ішемічна атака), у тому числі з летальним наслідком. Кількість цереброваскулярних побічних реакцій була у 3 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно з 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 процесі даних 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 процесі клінічних досліджень дуже часто спостерігалось погіршення симптоматики хвороби Паркінсона та галюцинацій, 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 ефективної 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 на добу, яку збільшували шляхом титрування до максимального показника 15 мг на 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 (нерегулярні пульс або зміна артеріального тиску, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищений рівень креатинінфосфокінази, 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 або погіршення перебігу вже існуючого, 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 пацієнтів із цукровим діабетом та пацієнтів із факторами ризику розвитку цукрового діабету, зокрема вимірювати рівень

глюкози в крові на початку лікування, через 12 тижнів, а також щорічно у подальшому. Пацієнти, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, повинні бути під наглядом щодо проявів ознак та симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). Пацієнтів із цукровим діабетом та пацієнтів із факторами ризику розвитку діабету необхідно регулярно контролювати щодо погіршення рівня контролю глюкози. Слід регулярно контролювати масу тіла, наприклад на початку лікування, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів, а також один раз на квартал у подальшому.

Антихолінергічна активність. У процесі клінічних досліджень виявлено низьку частоту антихолінергічних явищ. Однак через обмеженість клінічного досвіду застосування оланзапіну пацієнтам зі супутніми захворюваннями слід бути обережними при призначенні 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 АлАТ та АсАТ, особливо на початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/чи АсАТ, ознаками та симптомами порушення функції печінки, пацієнтам із попередньо існуючими станами, пов'язаними з обмеженим функціональним резервом печінки, а також пацієнтам, які приймають потенційно гепатотоксичні препарати, оланзапін призначають з обережністю. При виявленні гепатиту (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ураження печінки) оланзапін необхідно відмінити.

Нейтропенія. Оланзапін необхідно з обережністю призначати 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 або хіміотерапією, та пацієнтам із гіпереозинофілією та мієлопроліферативним захворюванням. Нейтропенія є частим побічним ефектом при спільному застосуванні вальпроату та оланзапіну.

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

Інтервал QT. У процесі клінічних досліджень оланзапін не спричиняв 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 або гіпомагnezіємією.

Тромбоемболія. Нечасто повідомлялося про тимчасовий зв'язок між лікуванням оланзапіном та випадками розвитку венозної тромбоемболії ($\geq 0,1$ % – < 1 %). 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 попереджувальних заходів.

Загальна дія на ЦНС. Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно проводити додаткові застережні заходи при прийомі оланзапіну разом з іншими препаратами центральної дії, включаючи вживання алкоголю. Оланзапін *in vitro* виявляє антагонізм до допаміну та може протидіяти ефектам прямих і непрямих агоністів допаміну.

Епілептичні напади. Оланзапін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі або пацієнтам, чутливим до факторів, що знижують поріг судомної готовності. 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 процесі порівняльних клінічних досліджень тривалістю до одного року прийом оланзапіну асоціювався зі статистично значущим зниженням частоти 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 ознак чи 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 процесі клінічних досліджень. Як і при лікуванні іншими антипсихотиками, під час застосування оланзапіну рекомендується періодичне вимірювання артеріального тиску пацієнтам віком від 65 років.

Раптова серцева смерть. У постмаркетингових звітах повідомлялося про випадки раптової серцевої смерті. Відповідно до 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.

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

Глюкоза. У процесі 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 зі симптомами дизрегуляції глюкози в анамнезі (включаючи пацієнтів із цукровим діабетом або пацієнтів із проявами гіперглікемії). У цих пацієнтів спостерігалось 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 спостерігалися у пацієнтів, які отримували оланзапін у плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях. Зміни рівня ліпідів слід корегувати належним чином у пацієнтів із дисліпідемією та у пацієнтів із факторами ризику розвитку порушень обміну ліпідів. Пацієнтам, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, необхідно регулярно контролювати рівень ліпідів у крові, наприклад на початку лікування, через 12 тижнів, а також кожні 5 років у подальшому.

Суїцид. Можливість спроб 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 аналізу 13 плацебо-контрольованих клінічних досліджень було виявлено, що у пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось в середньому підвищення маси тіла 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 індексом маси тіла (ІМТ). Припинення терапії через збільшення маси тіла відзначалося у 0,2 % пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, порівняно з 0 % пацієнтів із групи плацебо.

У процесі 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 відзначалося у 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 з 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 процесі 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 при наявності оланзапіну. У процесі 5 плацебо-контрольованих досліджень оланзапіну у пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією (N=1184), повідомлялося про 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. Рівень припинення терапії через побічні явища був вищий у групі, яка отримувала оланзапін, порівняно з плацебо (13 % порівняно з 7 % відповідно). У пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією, які отримували оланзапін, спостерігався вищий рівень летальних випадків, 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 зі 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 D₂, оланзапін підвищує в крові рівень пролактину, і це підвищення зберігається при тривалому застосуванні. Гіперпролактинемія може пригнічувати гіпоталамічний гормон GnRH, результатом чого є зниження секреції пітуїтарного гонадотропіну. Це, зі свого боку, 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. Враховуючи, що у процесі деяких досліджень на тваринах спостерігалася нейтропенія, асоційована із прийомом інших психотропних компонентів, та лейкопенія, асоційована із прийомом оланзапіну (див. «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 з лікуванням оланзапіном.

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/м² 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 і 10 місяцями лікування. Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів відзначалося у мишей, що отримували дозу 10 мг/кг (дорівнює дворазовій максимальній рекомендованій щоденній пероральній дозі для людини при розрахунку дози у мг/м² поверхні тіла) у процесі 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/м² 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/м² 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 циркулюючих клітин крові було, ймовірно, пов'язано з периферичними (не пов'язаними з кістковим мозком) факторами. Препарат містить аспартам (E 951), який є похідним фенілаланіну, що являє небезпеку для хворих на фенілкетонурію.

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 існуючий 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 не рекомендується годувати немовлят груддю, якщо вони приймають оланзапін.

Вплив на фертильність невідомий.

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 1 раз на добу.

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, продовжують 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 підтримуючою 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 вживання їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. При відміні препарату завершення терапії потрібно проводити поступово.

Оланзапін, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, слід помістити до рота, де вони швидко диспергуються у слині, і їх можна легко проковтнути. Видалити цілу таблетку з рота важко. Оскільки таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, крихкі, їх необхідно приймати одразу після розкриття блистера. Альтернативно їх можна диспергувати у склянці води безпосередньо перед застосуванням.

Оланзапін, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, біоеквівалентні оланзапіну, таблеткам, вкритим оболонкою, і мають ту саму швидкість і величину абсорбції. Оланзапін, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, можна застосовувати як альтернативу оланзапіну, таблеткам, вкритим оболонкою.

Діти. Застосування оланзапіну дітям та підліткам (віком до 18 років) не рекомендоване у зв'язку із недостатністю даних щодо безпеки та ефективності. У процесі 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 добу) зазвичай не потрібне. Необхідність призначення меншої початкової дози потрібно розглядати для пацієнтів віком від 65 років за наявності клінічних показань.

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

Куріння може стимулювати метаболізм оланзапіну. Рекомендовано здійснювати клінічний моніторинг і у разі необхідності збільшити дозу оланзапіну.

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

Діти.

Оланзапін не рекомендований для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). Дослідження пацієнтів віком 13-17 років показали різні побічні реакції: 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 делірій, судоми, кома, можливість розвитку НЗС, 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 після прийому 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 погіршити прояви гіпотонії. Для виявлення можливих аритмій необхідний моніторинг серцево-судинної системи. Ретельний медичний нагляд та моніторинг повинен тривати до повного одужання пацієнта.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями (спостерігалися у ≥ 1 % пацієнтів), пов'язаними із застосуванням оланзапіну в процесі клінічних досліджень, були такі: сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівня пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози та тригліцеридів у крові, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, акатизія, паркінсонізм, лейкопенія, нейтропенія, дискінезія, ортостатична гіпотензія, антихолінергічні ефекти, транзиторне асимптоматичне підвищення рівня печінкових трансаміназ, висипання, астения, стомлюваність, гіпертермія, артралгія, підвищення рівня алкалінфосфатази, гаммаглутамілтрансферази, сечової кислоти, креатинфосфокінази та набряки.

У таблиці підсумовано основні побічні реакції та їхня частота, визначені у процесі клінічних досліджень та/або на основі постмаркетингового досвіду.

Дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна встановити на основі наявних даних).

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи			
	Еозинофілія, ¹⁰ лейкопенія ¹⁰ , нейтропенія ¹⁰		Тромбоцитопенія ¹¹
З боку імунної системи			
		Гіперчутливість ¹¹	
Порушення обміну речовин та розлади травлення			
Збільшення маси тіла ¹	Підвищення рівня холестерину ^{2,3} , підвищення рівня глюкози ⁴ , підвищення рівня тригліцеридів ^{2,5} , глюкозурія, підвищення апетиту	Розвиток або погіршення перебігу діабету, рідко пов'язаного з кетоацидозом або комою, включаючи деякі летальні випадки ¹¹	Гіпотермія ¹²
З боку нервової системи			
Сонливість	Запаморочення, акатизія ⁶ , паркінсонізм ⁶ , дискінезія ⁶	Епілептичні напади, що були в анамнезі або були наявні фактори ризику ¹¹ , дистонія (включно з окулярним симптомом) ¹¹ , пізня дискінезія ¹¹ , амнезія ⁹ , дизартрія, заїкання ¹¹ ,	Нейролептичний злоякісний синдром ¹² , синдром відміни ^{7,12}

		синдром втомлених ніг	
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
		Кровотеча з носа ⁹	
З боку серця			
		Брадикардія, пролонгація інтервалу QT _c	Вентрикулярна тахікардія/фібриляція, раптова смерть ¹¹
З боку судинної системи			
Ортостатична гіпотензія ¹⁰		Тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та глибокий венозний тромбоз)	
З боку шлунково-кишкового тракту			
	Легкі, короткотривалі антихолінергічні ефекти, включаючи запори та сухість у роті	Здуття живота ⁹ , гіперсекреція слини	Панкреатит ¹¹
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) ¹¹
З боку шкіри та її похідних			
	Висипання	Реакції світлочутливості, алопеція	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			
	Артралгія ⁹		Рабдоміоліз ¹¹
З боку нирок та сечовидільної системи			
		Нетримання сечі; затримка сечі, утруднене сечовипускання ¹¹	
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			
	Еректильна дисфункція у чоловіків; зниження лібідо у жінок та чоловіків	Аменорея; збільшення грудей; галакторея у жінок; гінекомастія/збільшення грудей у чоловіків	Пріапізм ¹²
Загальні розлади та особливості застосування			
	Астенія, втомлюваність, набряки, пірексія ¹⁰		
Дослідження			

Підвищення рівня пролактину в плазмі крові ⁸	Підвищення рівня алкалін-фосфатази ¹⁰ , підвищення креатинфосфокінази ¹¹ , підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази ¹⁰ , підвищення рівня сечової кислоти ¹⁰	Підвищення загального білірубину	
Вагітність, післяродовий та перинатальний період			Частота невідома
			Синдром відміни у новонароджених

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

² Середні підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерол, ЛПНЩ і тригліцериди) були більш значні у пацієнтів, у яких спочатку не спостерігалось порушень обміну ліпідів.

³ 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 раптове підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ($\geq 5,17 - < 6,2$ ммоль/л) до високого рівня ($\geq 6,2$ ммоль/л).

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

⁵ 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 раптове підвищення рівня тригліцеридів натще з початкового рівня ($\geq 1,69 - < 2,26$ ммоль/л) до високого рівня ($\geq 2,26$ ммоль/л).

⁶ Під час клінічних досліджень частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які отримують лікування оланзапіном, була вища, ніж у процесі досліджень плацебо, але клінічно незначно. Частота виникнення паркінсонізму, акатизії та дистонії у пацієнтів, які застосовували оланзапін, була нижча, ніж у пацієнтів, які застосовували титровані дози галоперидолу. Через відсутність інформації про наявність в анамнезі гострих або пізніх екстрапірамідальних рухових порушень не можна встановити, що оланзапін менше спричиняє пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідальні синдроми.

⁷ У випадку раптового припинення терапії оланзапіном повідомлялося про гострі симптоми: підвищене потовиділення, безсоння, тремор, ажитацію, нудоту і блювання.

⁸ У процесі 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.

⁹ Побічні реакції визначено в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

¹⁰ Оцінка вимірних значень визначена в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

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

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

Вплив при довготривалому застосуванні (не менше 48 тижнів). Відсоток пацієнтів, у яких відзначалися побічні реакції у вигляді клінічно суттєвого підвищення 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 процесі клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку із деменцією терапія оланзапіном була пов'язана з підвищеним рівнем летальних випадків та цереброваскулярними побічними реакціями порівняно з таким у групі плацебо. Дуже поширеними небажаними ефектами, пов'язаними із застосуванням оланзапіну, у даної групи пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалася пневмонія, підвищення температури тіла, летаргія, еритема, зорові галюцинації та нетримання сечі.

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

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

У результаті застосування оланзапіну з літієм або вальпроатом спостерігалися (≥ 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 ≥ 7 % ІМТ 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 ≥ 7% ІМТ у 39,9 % пацієнтів.

Діти

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

Нижче подано побічні реакції, що зустрічались частіше у підлітків (віком від 13-17 років), ніж у дорослих, або побічні реакції, що були виявлені тільки під час короткотривалих клінічних досліджень у підлітків. Клінічно значуще збільшення маси тіла (≥ 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. Частоту побічних реакцій, зазначених нижче, визначають таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - < 1/10).

Порушення обміну речовин та розлади харчування

Дуже часто: збільшення маси тіла¹³, підвищення рівня тригліцеридів¹⁴, підвищення апетиту.

Часто: підвищення рівня холестерину¹⁵.

З боку нервової системи

Дуже часто: седація (у тому числі гіперсомнія, млявість, сонливість).

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже часто: підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ).

Дослідження.

Дуже часто: зниження рівня загального білірубіну, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня пролактину в плазмі крові¹⁶.

¹³ Після короткочасного лікування (середня тривалість становила 22 дні) збільшення маси тіла на ≥ 7 % спостерігалася дуже часто (40,6 % випадків), ≥ 15 % спостерігалася часто (7,1 % випадків) та ≥ 25 % (2,5 % випадків). Під час довготривалого лікування (не менше 24 тижнів) у 89,4 % пацієнтів спостерігалася збільшення маси тіла на ≥ 7 %, у 55,3 % – на ≥ 15 % та у 29,1 % – на ≥ 25 %.

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

¹⁵ 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 повідомлялось про раптове підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ($\geq 4,39$ - < 5,17 ммоль/л) до високого рівня ($\geq 5,17$ ммоль/л).

¹⁶ У 47,4 % підлітків спостерігалось підвищення рівня пролактину в плазмі крові.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній упаковці.

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Торрент Фармасьютікалс Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Індрад Планта, Вілл. Індрад, Талука Каді, Діст. Мехсана Гуджарат 382721, Індія.

Бхад та Макхну Маджра, Техсіл: Бадді, – 173205, Діст-Солан (Х.П.), Індія.