ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ОЛАНЗАПИН

Регистрационный номер: ЛП-003128
Торговое наименование: Оланзапин
Международное непатентованное наименование: оланзапин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на одну таблетку:
Таблетки 2,5 мг
Действующее вещество: оланзапин 2,500 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 68,820 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 18,600 мг, кроскармеллоза натрия - 2,790 мг, повидон-К25 - 2,790 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,500 мг, магния стеарат - 1,000 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза - 1,800 мг, макрогол-4000 - 0,400 мг, краситель хинолиновый желтый - 0,020 мг, титана диоксид - 0,780 мг.
Таблетки 5,0 мг
Действующее вещество: оланзапин 5,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 66,970 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 18,100 мг, кроскармеллоза натрия - 2,715 мг, повидон–К25 - 2,715 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,500 мг, магния стеарат - 1,000 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза - 1,800 мг, макрогол-4000 - 0,400 мг, титана диоксид - 0,800 мг.
Таблетки 7,5 мг
Действующее вещество: оланзапин 7,500 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 135,790 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 36,700 мг, кроскармеллоза натрия - 5,505 мг, повидон–К25 - 5,505 мг, кремния диоксид коллоидный - 1,000 мг, магния стеарат - 2,000 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза - 3,600 мг, макрогол-4000 - 0,800 мг, краситель хинолиновый желтый - 0,040 мг, титана диоксид - 1,560 мг.
Таблетки 10,0 мг
Действующее вещество: оланзапин 10,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 133,940 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 36,200 мг, кроскармеллоза натрия - 5,430 мг, повидон-К25 - 5,430 мг, кремния диоксид коллоидный - 1,000 мг, магния стеарат - 2,000 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза - 3,600 мг, макрогол-4000 - 0,800 мг, титана диоксид - 1,600 мг.
Описание
Дозировка 2,5 мг
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желтого до желто-зеленого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро светло-желтого цвета и пленочная оболочка.
Дозировка 5,0 мг
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро светло-желтого цвета и пленочная оболочка.
Дозировка 7,5 мг
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от желто до желто-зеленого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро светло-желтого цвета и пленочная оболочка.
Дозировка 10,0 мг
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя – ядро светло-желтого цвета и пленочная оболочка.
Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик).
Код АТХ: N05AH03
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамические свойства
Фармакодинамические эффекты
Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным и стабилизирующим настроение средством, обладающим широким фармакологическим профилем за счет влияния на несколько рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство к различным рецепторам (Ki <100 нмоль/л): 5-HT2A/2C-, 5-HT3-, 5-HT6-серотониновым, D1-, D2-, D3-, D4-, D5-дофаминовым, M1-5-мускариновым холинорецепторам; α1-адрено- и H1-гистаминовым рецепторам. В исследованиях на животных, в которых оценивалось влияние оланзапина на поведение, последний проявлял антагонизм по отношению к серотониновым, дофаминовым и м-холинорецепторам, что согласуется с профилем связывания с рецепторами.
In vitro оланзапин проявляет большую аффинность по отношению к 5-HT2-серотониновым, нежели D2-дофаминовым рецепторам, и большую 5-HT2- нежели D2-активность на моделях in vivo. В электрофизиологических исследованиях показано, что оланзапин селективно снижал активность мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, мало влияя, при этом, на стриарные (A9) пути, вовлеченные в двигательные функции. Оланзапин снижал условное избегание (в тесте на антипсихотическую активность) в дозах, ниже тех, что вызывают каталепсию (эффект, свидетельствующий о двигательных нежелательных реакциях). В отличие от некоторых других антипсихотических средств, оланзапин повышает ответ в «кансиолитическом» тесте.
В исследовании у здоровых добровольцев с однократным приемом (10 мг) с последующим проведением позитронно-эмиссионной томографии оланзапин больше связывался с 5-HT2A-, нежели D2-рецепторами. Кроме того, по результатам исследования у пациентов шизофренией с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии установлено, что у пациентов, ответивших на оланзапин, отмечалась низкая связь со стриарными D2-рецепторами по сравнению с другими.
Клинические эффекты
В двух из двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях и в двух из трех сравнительных клинических исследованиях с участием более 2900 пациентов с шизофренией, у которых отмечалась как продуктивная, так и негативная симптоматика, применение оланзапина приводило к статистически значимому уменьшению выраженности обоих типов нарушений.
В международном двойном слепом сравнительном исследовании с участием 1481 пациента с шизофренией, шизоаффективными и связанными с ними расстройствами и ассоциированными с указанными состояниями симптомами депрессии (средний балл по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии 16,6) при проведении проспективного вторичного анализа изменений в счете по оценке настроения в конце исследования по сравнению с исходными значениями было показано статистически значимое (p=0,001) улучшение состояния пациентов на фоне приема оланзапина (-6,0) по сравнению с галоперидолом (-3,1).
Применение оланзапина в течение трех недель у пациентов с маниакальными или смешанным эпизодом при биполярном расстройстве было более эффективным в уменьшении выраженности маниакальных проявлений по сравнению с плацебо и вальпроатом семинатрия (дивалпроэкс). Также оланзапин показал сопоставимую с галоперидолом эффективность по доле пациентов, достигших симптоматической ремиссии в отношении мании и депрессии на 6 и 12 неделях применения. Применение оланзапина в дозе 10 мг в составе комбинированной терапии в комбинации с препаратами лития или вальпроевой кислоты в течение, по меньшей мере, двух недель приводило к большему уменьшению выраженности проявлений мании, чем монотерапия препаратами лития или вальпроевой кислоты после шести недель применения последних.
В 12-месячном клиническом исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема оланзапина и впоследствии рандомизированных в группы оланзапина или плацебо, было показано статистически значимое превосходство оланзапина над плацебо в отношении достижения первичной конечной точки — рецидива биполярного расстройства. Было также показано преимущество применения оланзапина над плацебо в отношении предупреждения как маниакальных, так и депрессивных эпизодов.
В другом 12-месячном клиническом исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема оланзапина в комбинации с препаратами лития и впоследствии рандомизированных в группы монотерапии оланзапином или препаратом лития, было показано, что оланзапин статистически не уступал по эффективности препарату лития в отношении достижения первичной конечной точки — рецидива биполярного расстройства (группа оланзапина — 30 %, группа препарата лития — 38,3 %; p=0,055).
В 18-месячном клиническом исследовании комбинированной терапии оланзапином в сочетании с нормотимическим средством (препаратом лития или вальпроевой кислотой) у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом не было показано статистически значимого превосходства долгосрочной комбинированной терапии над монотерапией препаратом лития или вальпроевой кислоты в отношении отсрочивания рецидива биполярного расстройства, определяемого в соответствии с диагностическими (синдромальными) критериями.
Применение у детей
Опыт применения оланзапина у подростков (в возрасте 13–17 лет) ограничен данными изучения его краткосрочной эффективности при шизофрении (в течение 6 недель) и мании, ассоциированной с биполярным расстройством 1 типа (в течение 3 недель), у менее чем 200 субъектов. Оланзапин применялся в гибком режиме дозирования (от 2,5 до 20 мг в сутки). На фоне терапии оланзапином у подростков отмечалось более выраженное увеличение массы тела по сравнению со взрослыми. Изменения содержания общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и пролактина (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие») у подростков были более выраженными, чем у взрослых. Сведения об устойчивости эффекта применения оланзапина отсутствуют; имеются лишь ограниченные сведения о долгосрочной безопасности (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»).
Фармакокинетика
Абсорбция
После приема внутрь оланзапин хорошо всасывается, его максимальная концентрация в плазме достигается через 5–8 ч. Пища не влияет на абсорбцию. Абсолютную биодоступность при приеме внутрь в сравнении с внутривенным введением не определяли.
Распределение
Связь оланзапина с белками плазмы составляет 93 % (в диапазоне концентраций 7–1000 нг/мл). Оланзапин преимущественно связывается с альбумином и α1-кислым гликопротеином.
Биотрансформация
Оланзапин метаболизируется в печени посредством конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 участвуют в образовании N-десметил- и 2-гидроксиметилметаболитов, в исследованиях на животных оба метаболита обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью in vivo, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным соединением — оланзапином.
Выведение
После приема внутрь средний терминальный период полувыведения оланзапина у здоровых добровольцев зависит от возраста и пола.
У здоровых пожилых (65 лет и старше) пациентов, по сравнению непожилыми субъектами, увеличивался средний период полувыведения (51,8 против 33,8 ч) и снижался клиренс (17,5 против 18,2 л/ч). Фармакокинетическая вариабельность у пожилых соответствовала диапазону непожилых. У 44 пациентов с шизофренией старше 65 лет применение оланзапина в дозах 5–20 мг/сут не приводило к отличиям в профиле нежелательных явлений.
Средний период полувыведения у женщин по сравнению с мужчинами несколько увеличен (36,7 против 32,3 ч), а клиренс снижен (18,9 против 27,3 л/ч). Однако профиль безопасности оланзапина у пациенток женского пола (n=467) сопоставим с таковым у пациентов мужского пола (n=869) в дозах 5–20 мг.
Почечная недостаточность
У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин), по сравнению со здоровыми добровольцами, значимых различий в среднем периоде полувыведения (37,7 против 32,4 ч) или клиренсе (21,2 против 25 л/ч) не отмечалось. Исследование материального баланса показало, что приблизительно 57 % радиоактивно меченного оланзапина обнаруживается в моче, главным образом, в виде метаболитов.
Курение
У курящих лиц с легкой печеночной недостаточностью увеличивался средний период полувыведения (39,3) и снижался клиренс (18 л/ч) аналогично некурящим здоровым субъектам (48,8 ч и 14,1 л/ч соответственно).
У некурящих, по сравнению с курящими (мужчины и женщины), средний период полувыведения увеличивался (38,6 против 30,4 ч), а клиренс снижался (18,6 против 27,7 л/ч).
Плазменный клиренс оланзапина ниже у пожилых, по сравнению с более молодыми лицами; у мужчин, по сравнению с женщинами; и у некурящих по сравнению с курящими. Однако вклад возраста, пола и курения в клиренс и период полувыведения оланзапина по сравнению с общей межиндивидуальной варибельностью небольшой.
В исследовании с участием лиц европейского, японского и китайского происхождения различий в фармакокинетике оланзапина не установлено.
Дети
Подростки (13–17 лет). Показатели фармакокинетики у подростков и у взрослых аналогичны. По данным клинических исследований, средняя экспозиция оланзапина у подростков приблизительно на 27 % выше, чем у взрослых. Демографические различия между взрослыми и подростками включает меньшую среднюю массу тела и меньшую распространенность курения среди подростков.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Взрослые
Оланзапин показан для лечения шизофрении.
Оланзапин эффективен для поддержания клинического улучшения в рамках продолжающейся терапии пациентов с шизофренией, ответивших на исходное лечение.
Оланзапин показан для лечения маниакального эпизода от средней до тяжелой степени.
Оланзапин показан для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых он оказался эффективен при лечении маниакальной фазы (см. раздел «Фармакодинамика»).
В комбинации с флуоксетином оланзапин показан для лечения терапевтически резистентной депрессии у взрослых пациентов (большие депрессивные эпизоды при наличии в анамнезе неэффективного применения двух антидепрессантов по дозе и продолжительности курса терапии, адекватных данному эпизоду). Оланзапин в монотерапии не показан для лечения терапевтически резистентной депрессии.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.
Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.
Противопоказан лицам до 18 лет.
Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
Беременность
Адекватные и строго контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Пациенток следует предупредить о необходимости уведомления лечащего врача о наступлении беременности или желании забеременеть в ходе лечения оланзапином. Тем не менее, вследствие ограниченности опыта применения у человека, оланзапин следует применять во время беременности, лишь, если потенциальная польза превосходит возможный риск для плода.
Новорожденные, подвергшиеся экспозиции антипсихотических средств (включая оланзапин) в течение третьего триместра беременности, подвержены риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и (или) симптомы «отмены», которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось об ажитации, мышечном гипер- и гипотонусе, треморе, сонливости, респираторном дистресс-синдроме и нарушении питания. В связи с этим за новорожденными следует установить пристальное наблюдение.
Грудное вскармливание
В исследовании у кормящих здоровых женщин установлено, что оланзапин проникает в грудное молоко. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) в равновесном состоянии, составляла 1,8 % от дозы оланзапина матери (мг/кг). При применении оланзапина пациенткам рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.
Фертильность
В исследованиях на крысах было установлено, что оланзапин временно снижает фертильность у половозрелых особей.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Взрослые
Шизофрения: рекомендуемая начальная доза оланзапина — 10 мг 1 раз в сутки.
Маниакальный эпизод: начальная доза составляет 15 мг один раз в сутки при монотерапии или 10 мг в сутки в составе комбинированной терапии (см. раздел «Фармакодинамика»).
Предотвращение рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза оланзапина — 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам, получающим оланзапин для лечения маниакального эпизода, для предотвращения рецидива следует продолжать терапию в той же дозе. Если возникает новый маниакальный, смешанный или депрессивный эпизод, терапию оланзапином следует продолжить (при необходимости откорректировав дозу), прибегнув к дополнительной терапии для лечения нарушения настроения в соответствии с клинической необходимостью.
При лечении шизофрении, маниакального эпизода и предотвращении рецидива биполярного расстройства допускается впоследствии корректировать дозу (в диапазоне 5–20 мг один раз в сутки) на основании индивидуального клинического статуса. Превышение рекомендуемой начальной дозы следует осуществлять только после надлежащей клинической переоценки и должно, в целом, происходить с интервалами, не менее чем 24 ч. Оланзапин допускается принимать вне зависимости от приема пищи, поскольку пища не влияет на абсорбцию. При отмене оланзапина дозу следует снижать постепенно.
Терапевтически резистентная депрессия: оланзапин следует назначать в комбинации с флуоксетином 1 раз в день, вечером, независимо от приема пищи. Как правило, начальная доза составляет 5 мг оланзапина и 20 мг флуоксетина. При необходимости допускается изменение дозы как оланзапина, так и флуоксетина. Антидепрессивная активность подтверждена при применении оланзапина в дозе 6–12 мг и флуоксетина в дозе 25–30 мг. При применении препарата необходимо регулярно оценивать необходимость продолжения терапии.
Дети
Оланзапин не рекомендован для применения у детей и подростков младше 18 лет вследствие ограниченности данных по безопасности и эффективности. В краткосрочных исследованиях у подростков по сравнению со взрослыми прибавка массы тела, липидные и пролактиновые нарушения были более выражены (см. разделы «Особые указания», «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).
Пожилые пациенты
Меньшая начальная доза (5 мг/сут), как правило, не показана, однако ее следует рассмотреть у пациентов 65 лет и старше, если того требует клиническое состояние (см. раздел «Особые указания»).
Пациенты с почечной и (или) печеночной недостаточностью
Таким пациентам следует рассмотреть назначение меньшей начальной дозы (5 мг). При печеночной недостаточности средней степени (цирроз, классы A или B по Чайлд-Пью), начальная доза должна составлять 5 мг, которую повышают с осторожностью.
Пол
По сравнению с пациентами мужского пола, изменение начальной дози или диапазона доз у пациентов женского пола не требуется.
Курение
По сравнению с курящими, изменение начальной дозы или диапазона доз у не курящих не требуется. Курение может индуцировать метаболизм оланзапина, необходимо рассмотреть возможность увеличения дозы оланзапина с наблюдением за пациентом.
При наличии более одного фактора, способного замедлить метаболизм (женский пол, пожилой возраст, не курящее лицо), следует рассмотреть возможность снижения дозы. При необходимости повышения дозы осуществлять её таких пациентов следует с осторожностью (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакокинетика»).
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Взрослые
Наиболее частыми (отмеченные у ≥1 % пациентов) нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина в клинических исследованиях, были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов (см. раздел «Особые указания»), гликозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения (см. раздел «Особые указания»), дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзиторное бессимптомное повышение активности печеночных аминотрансфераз (см. раздел «Особые указания»), сыпь, астения, усталость, лихорадка, артралгия, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности γ-глутамилтрансферазы, гиперуникемия, повышение активности креатинфосфокиназы и отеки.
Табличный перечень нежелательных реакций
В приведенной таблице перечислены нежелательные реакции и лабораторные наблюдения, отмеченные в клинических исследованиях и по данным спонтанных сообщений. В каждой частотной категории нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени их серьезности. Используются следующие категории частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1 000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (невозможно определить, основываясь на имеющихся данных).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Со стороны крови и лимфатической системы			
	Эозинофилия Лейкопения[10] Нейтропения[10]		Тромбоцитопения[11]
Со стороны иммунной системы			
		Гиперчувствительность[11]	
Со стороны обмена веществ и питания			
Повышение массы тела[1]	Повышение концентрации холестерина[2,3] Повышение концентрации глюкозы[4] Повышение концентрации триглицеридов[2,5] Глюкозурия Повышение аппетита	Развитие или обострение сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом или комой, включая несколько летальных случаев[11] (см. раздел «Особые указания»)	Гипотермия[12]
Со стороны нервной системы			
Сонливость	Головокружение Акатизия[6] Паркинсонизм[6] Дискинезия[6]	Судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог[11] Дистония (включая окулогирный криз)[11] Поздняя дискинезия[11] Амнезия[9] Дизартрия	Злокачественный нейролептический синдром (см. раздел «Особые указания»)[12] Симптомы «отмены»[7,12]
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
		Носовое кровотечение[9]	
Со стороны сердца			
		Брадикардия Удлинение интервала QTc (см. раздел «Особые указания»)	Желудочковая тахикардия/ фибрилляция желудочков, внезапная смерть (см. раздел «Особые указания»)[11]
Со стороны сосудов			
Ортостатическая гипотензия[10]		Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен) (см. раздел «Особые указания»)	
Со стороны желудочно-кишечного тракта			
	Легкие, преходящие антихолинергические эффекты, включая запор и сухость во рту	Вздутие живота[9]	Панкреатит[11]
Со стороны печени и желчевыводящих путей			
	Преходящее бессимптомное повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения (см. раздел «Особые указания»)		Гепатит (включая печеночно-клеточное, холестатическое и смешанное поражение печени)[11]
Со стороны кожи и подкожных тканей			
	Сыпь	Реакция фоточувствительности Алопеция	
Со стороны мышечно-скелетной и соединительной ткани			
	Артралгия[9]		Рабдомиолиз[11]
Со стороны почек и мочевыводящих путей			
		Недержание мочи, задержка мочи Задержка начала мочеиспускания[11]	
Со стороны половых органов и молочной железы			
	Эректильная дисфункция у мужчин Снижение либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия/ увеличение груди у мужчин	Приапизм[12]
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
	Астения Усталость Отек Лихорадка[10]		
Лабораторные данные			
Увеличение концентрации пролактина в плазме[8]	Повышение активности щелочной фосфатазы[10] Повышение активности креатинфосфокиназы[11] Повышение активности γ-глутамилтрансферазы[10] Гипергликемия[10]	Повышение концентрации общего билирубина	
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния			
			Синдром «отмены» новорожденного (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания)

1 У всех групп пациентов, независимо от исходного индекса массы тела, наблюдалось клинически значимое повышение массы тела. После краткосрочного курса терапии (медианная продолжительность — 47 дней) повышение массы тела ≥7 % от исходного значения наблюдалось очень часто (22,2 %), ≥15 % часто (4,2 %) и ≥25 % нечасто (0,8 %). У пациентов, получающих длительное лечение (по меньшей мере, 48 недель), повышение на ≥7, ≥15 и ≥25 % было очень частым (64,4, 31,7 и 12,3 % соответственно).
2 Среднее повышение концентрации липидов натощак (холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.
3 Часто наблюдалось увеличение концентрации холестерина от нормальных значений натощак (<5,17 ммоль/л) до повышенных (≥6,2 ммоль/л). Изменение концентрации общего холестерина натощак от пограничных показателей (≥5,17 – <6,2 ммоль/л) до повышенных (≥6,2 ммоль/л) было очень частым.
4 Часто наблюдалось увеличение концентрации глюкозы натощак от нормальных значений (<5,56 ммоль/л) до повышенных (≥7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы натощак от пограничных показателей (≥5,56 – <7 ммоль/л) до повышенных (≥7 ммоль/л) было очень частым.
5 Часто наблюдалось увеличение концентрации триглицеридов натощак от нормальных значений (<1,69 ммоль/л) до повышенных (≥2,26 ммоль/л). Изменение концентрации триглицеридов натощак от пограничных показателей (≥1,69 – <2,26 ммоль/л) до повышенных (≥2,26 ммоль/л) было очень частым.
6 Частота паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимавших оланзапин в клинических исследованиях, была количественно выше, но статистически значимо от плацебо не отличалась. У пациентов, принимавших оланзапин, паркинсонизм, акатизия, дистония наблюдались реже, чем у пациентов, получавших подобранные доза галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных двигательных нарушений, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздней дискинезии и (или) других поздних экстрапирамидных синдромов.
7 При резкой отмене оланзапина наблюдались такие симптомы, как потливость, бессонница, тремор, тошнота и рвота.
8 В клинических исследованиях продолжительностью до 12 недель концентрация пролактина в плазме превышала верхнюю границу нормы у приблизительно 30 % пациентов с нормальными исходными показателями пролактина. У большинства таких пациентов повышение концентрации пролактина было легким, и не превышало 2 верхние границы нормы.
9 Нежелательное явление, выявленное в клинических исследованиях в Интегральной базе данных оланзапина.
10 Согласно значениям в клинических исследованиях в Интегральной базе данных оланзапина.
11 Нежелательное явление, выявленное при пострегистрационном наблюдении, частота установлена с использованием Интегральной базы данных оланзапина.
12 Нежелательное явление, выявленное при пострегистрационном наблюдении, частота установлена с верхней границей 95 %-ного доверительного интервала с использованием Интегральной базы данных оланзапина.
Долгосрочная экспозиция (по меньшей мере 48 недель)
Доля пациентов, у которых отмечались нежелательные клинически значимые изменения массы тела, содержания глюкозы, общего/ЛПНП/ЛПВП холестерина или триглицеридов со временем увеличивалась. У взрослых пациентов, прошедших 9–12-месячный курс терапии, скорость повышения средней концентрации глюкозы в крови снижалась спустя 6 месяцев.
Дополнительные сведения об особых группах пациентов
В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланзапином в сравнении с плацебо приводила к повышенной частоте летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций (см. также раздел «Особые указания»). Очень частыми нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина в этой группе пациентов, были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, вялость, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.
В клинических исследованиях у пациентов с лекарственным (агонисты дофаминовых рецепторов) психозом, обусловленным болезнью Паркинсона, очень часто (чаще, чем при применении плацебо) сообщалось об ухудшении паркинсонической симптоматики и галлюцинациях.
В одном клиническом исследовании у пациентов с биполярной манией, комбинированная терапия вальпроевой кислотой и оланзапином в 4,1 % случаях приводила к нейтропении, потенциальным причинным фактором может служить высокая плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Применение оланзапина с литием или вальпроевой кислотой приводило к повышенной частоте (≥10 %) тремора, сухости во рту, повышенному аппетиту и увеличению массы тела. Кроме того, часто сообщалось о расстройстве речи. При комбинированной терапии оланзапином и литием или вальпроатом семинатрия, увеличение массы тела ≥7 % от исходной массы тела наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках непродолжительного курса лечения (до 6 недель). Долгосрочная терапия оланзапином (до 12 месяцев) в целях профилактики рецидива у пациентов с биполярным нарушением приводило к повышению ≥7 % от исходной массы тела у 39,9 % пациентов.
Дети
Оланзапин не показан для лечения детей и подростков младше 18 лет.
Несмотря на то что клинические исследования, направленные на сравнение подростков со взрослыми, не проводились, данные, полученные в исследованиях у подростков, сопоставлялись с результатами исследований у взрослых.
В представленной таблице обобщены нежелательные реакции, отмеченные у подростков (в возрасте 13–17 лет) с большей по сравнению со взрослыми частотой или нежелательные реакции, выявленные лишь у подростков в рамках краткосрочных клинических исследований. Клинически значимое увеличение массы тела (≥7 %), вероятное, возникает чаще у подростков, чем у взрослых (при сопоставимых экспозициях). Величина прибавки массы тела и доля подростков с клинически значимым увеличением массы тела выше при долгосрочных экспозициях (по меньшей мере, 24 недели), чем при краткосрочных.
В каждой частотной категории нежелательные реакции расположены в порядке убывания степени их серьезности. Используются следующие категории частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10).
Со стороны обмена веществ и питания
Очень часто: увеличение массы тела[13], повышение концентрации триглицеридов[14], повышенный аппетит.
Часто: повышение концентрации холестерина[15].
Со стороны нервной системы
Очень часто: седация (включая гиперсомнию, вялость, сонливость).
Со стороны желудочно-кишечного тракта
Часто: сухость во рту.
Со стороны печени и желчевыводящих путей
Очень часто: повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ/АСТ, см. раздел «Особые указания»).
Лабораторные данные
Очень часто: снижение концентрации общего билирубина, повышение активности ГГТ, повышение плазменной концентрации пролактина[16].
13 После краткосрочного курса терапии (медианная продолжительность — 22 дня) повышение массы тела ≥7 % от исходного значения (кг) наблюдалось очень часто (40,6 %), ≥15 % часто (7,1 %) и ≥25 % часто (2,5 %). При длительном лечении (по меньшей мере, 24 недели), повышение на ≥7 % отмечалось в 89,4 % случаев, ≥15 % — 55,3 % и ≥25 % — 29,1 % случаев от исходной массы тела.
14 Наблюдалось увеличение концентрации триглицеридов натощак от нормальных значений (<1,016 ммоль/л) до повышенных (≥1,467 ммоль/л) и изменение концентрации триглицеридов натощак от пограничных показателей (≥1,016 – <1,467 ммоль/л) до повышенных (≥1,467 ммоль/л) было очень частым.
15 Часто наблюдалось увеличение концентрации холестерина от нормальных значений натощак (<4,39 ммоль/л) до повышенных (≥5,17 ммоль/л). Изменение концентрации общего холестерина натощак от пограничных показателей (≥4,39 – <5,17 ммоль/л) до повышенных (≥5,17 ммоль/л) было очень частым.
16 Повышенная плазменная концентрация пролактина обнаруживалась у 47,4 % подростков.
ПЕРЕДОЗИРОВКА
Признаки и симптомы
Очень частыми (частота ≥10 %) симптомами при передозировке оланзапина являются тахикардия, ажитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и снижение сознания разной степени тяжести (от седации до комы).
Прочие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали делирий, судороги, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирацию, повышение или понижение артериального давления, аритмии (<2 % случаев передозировки) и остановку сердца и дыхания, кому. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) — 2 г оланзапина.
Медицинская помощь при передозировке
Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты.
Показаны стандартные при передозировке процедуры, например, промывание желудка, прием активированного угля. Одновременный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50–60 %.
Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль жизненно важных функций организма, включая коррекцию сниженного артериального давления, нарушения кровообращения и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие адреномиметики, которые являются агонистами β-адренорецепторов, поскольку стимуляция этих рецепторов может усугублять снижение артериального давления. В целях выявления возможных аритмий следует проводить мониторинг сердечно-сосудистой деятельности. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до восстановления пациента.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
Дети
Изучение лекарственных взаимодействий проводилось исключительно у взрослых.
Потенциальные взаимодействия, влияющие на оланзапин
Поскольку оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, вещества, способные избирательно индуцировать или ингибировать этот изофермент, могут изменять фармакокинетику оланзапина.
Индукция изофермента CYP1A2
Курение и карбамазепин способны индуцировать метаболизм оланзапина, что может приводить к снижению концентрации последнего. Отмечалось повышение клиренса оланзапина от легкой до умеренной степени. Клинические последствия, вероятно, ограничены, однако рекомендуется осуществлять клиническое наблюдение с повышением дозы при необходимости (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Ингибирование изофермента CYP1A2
Показано, что флувоксамин, специфичный ингибитор изофермента CYP1A2, существенно ингибирует метаболизм оланзапина. Среднее повышение Cmax оланзапина после применения флувоксамина составляет 54 % у некурящих женщин и 77 % у курящих мужчин. Среднее повышение AUC составило 52 и 108 % соответственно. Пациентам, применяющим флувоксамин или иные ингибиторы изофермента CYP1A2, такие как ципрофлоксацин, следует назначать меньшую дозу оланзапина. При терапии ингибитором изофермента CYP1A2 следует рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина.
Сниженная биодоступность
Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина, принятого внутрь, на 50–60 %, поэтому его следует применять за 2 часа до или после приема оланзапина.
Флуоксетин (ингибитор изофермента CYP2D6), однократные дозы антацидов (алюминий-, магнийсодержащие) и циметидин не оказывают значимого влияния на фармакокинетику оланзапина.
Способность оланзапина влиять на другие лекарственные препараты
Оланзапин может блокировать эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.
Оланзапин не ингибирует основные изоферменты цитохрома P450 in vitro (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Таким образом, определенные вещества ожидаются, что подтвердилось результатами in vivo исследований, в которых не отмечалось ингибирования метаболизма следующих фармацевтических субстанций: трициклического антидепрессанта (представляющего преимущественно CYP2D6-путь), варфарина (CYP2C19), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и 2C19).
Оланзапин не вступал во взаимодействие с литием и бипериденом.
Терапевтический мониторинг плазменной концентрации вальпроевой кислоты не показал, что после начала сопутствующего применения оланзапина необходима коррекция дозы последней.
Общая активность ЦНС
Следует соблюдать осторожность у пациентов, потребляющих алкоголь или принимающих лекарственные препараты, угнетающие центральную нервную систему.
Одновременное применение оланзапина с противопаркинсоническими лекарственными препаратами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
Интервал QTc
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc (см. раздел «Особые указания»).
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Улучшение клинического состояния пациента при антипсихотической терапии может занимать от нескольких дней до нескольких недель, этот период требует тщательного наблюдения за пациентом.
Суицид
У пациентов с шизофренией и биполярным расстройством 1 типа возможна склонность к совершению суицида, в связи с этим на фоне проведения фармакотерапии требуется тщательное наблюдение за пациентами с высоким риском его совершения. В целях снижения риска развития передозировки следует выписывать минимальное количество препарата, необходимое для надлежащего ведения пациента.
Психоз и (или) поведенческие нарушения, обусловленные деменцией
Оланзапин не разрешен к применению для лечения психоза и (или) поведенческих нарушений, обусловленных деменцией, и не рекомендован к применению у этой группы пациентов вследствие повышенной смертности и риска цереброваскулярных осложнений. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью 6–12 недель) у пожилых пациентов (средний возраст — 78 лет) с психозом и (или) нарушением поведением, обусловленным деменцией, отмечалось двукратное повышение частоты летальных исходов у пациентов, получавших оланзапин