ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Заласта®

(Zalasta®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить оланзапіну 2,5 мг або 5 мг, або 7,5 мг, або 10 мг, або 15 мг, або 20 мг;

допоміжні речовини: целактоза (містить лактози моногідрат), крохмаль прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 2,5 мг: круглі, дещо двоопуклі, злегка жовтого кольору з можливими окремими жовтими плямами;

таблетки по 5 мг: круглі, дещо двоопуклі, злегка жовтого кольору з можливими окремими жовтими плямами та надписом «5»;

таблетки по 7,5 мг: круглі, дещо двоопуклі, злегка жовтого кольору з можливими окремими жовтими плямами та надписом «7,5»;

таблетки по 10 мг: круглі, дещо двоопуклі, злегка жовтого кольору з можливими окремими жовтими плямами та надписом «10»;

таблетки по 15 мг: круглі, дещо двоопуклі, злегка жовтого кольору з можливими окремими жовтими плямами та надписом «15»;

таблетки по 20 мг: круглі, дещо двоопуклі, злегка жовтого кольору з можливими окремими жовтими плямами та надписом «20».

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оланзапін – це нейролептичний, антиманіакальний препарат, який стабілізує настрій, а також демонструє широкий фармакологічний профіль у багатьох рецепторних системах.

Оланзапін має діапазон спорідненості з рецепторами (Ki; < 100 нМ) відносно рецепторів серотоніну 5 $HT_{2A}/_{2C}$, 5 HT_3, $5HT_6$; допаміну D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; холінергічних мускаринових рецепторів ml-m5; α1-адренергічних рецепторів та рецепторів гістаміну H_1. Оланзапін продемонстрував більшу спорідненість *in vitro* для серотоніну $5HT_2$, ніж для рецепторів допаміну D_2, та більшу активність для $5HT_2$, ніж для D_2 на моделях *in vivo*.

Фармакокінетика.

Оланзапін добре всмоктується після перорального застосування, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові протягом 5–8 годин. Вживання їжі не впливає на абсорбцію. Не була визначена абсолютна пероральна біодоступність щодо біодоступності після внутрішньовенного введення.

Оланзапін метаболізується в печінці за допомогою кон'югативного та окиснювального шляхів. Основним циркулюючим метаболітом є 1 0-N-глюкуронід, який не перетинає гематоенцефалічний бар'єр. Цитохроми P450-CYP1A2 та P450-CYP2D6 беруть участь у формуванні метаболітів N-дезметилу та 2-гідроксиметилу. Обидва препарати проявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін. Предомінантна фармакологічна активність йде від первинного оланзапіну. Після перорального застосування середній кінцевий період напіввиведення оланзапіну у здорових добровольців варіюється залежно від віку та статі.

Кліренс оланзапіну з плазми крові є нижчим у осіб літнього віку порівняно з молодими особами, у жінок порівняно з чоловіками та у тих, хто не палить, порівняно з тими, хто палить. Однак коливання впливу віку, статі чи статусу паління на кліренс та період напіввиведення оланзапіну є малим порівняно зі загальною варіабельністю між окремими особами.

Оланзапін зв'язується з білками плазми крові приблизно на 93 % у всьому діапазоні концентрацій приблизно від 7 до 1000 нг/мл. В основному оланзапін зв'язується з альбуміном та $α_1$-ацид-глікопротеїном.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії.

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

Лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступеня.

Для профілактики повторних нападів манії у пацієнтів з біполярними розладами, у яких було отримано позитивний результат при лікуванні оланзапіном.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якого неактивного інгредієнта лікарського засобу. Ризик появи закритокутової глаукоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

На метаболізм оланзапіну можуть впливати інгібітори або індуктори ізоформ цитохрому Р450, особливо на активність CYP1A2. Паління або застосування карбамазепіну підвищують метаболізм оланзапіну, що може призвести до зниження концентрації оланзапіну. Відомі інгібітори активності CYP1A2 можуть знижувати кліренс оланзапіну. Інгібування метаболізму оланзапіну не відзначалося при застосуванні препарату з трициклічними антидепресантами (CYP2D6), варфарином (CYP2C19), теофіліном (CYP1A2) або діазепамом (CYP3A4, CYP2C19). Не було зафіксовано взаємодії оланзапіну при застосуванні з літієм або біпериденом. Терапевтичний моніторинг рівнів вальпроату в плазмі крові не виявив необхідності корекції дози вальпроату при супутньому застосуванні з оланзапіном. При застосуванні етанолу разом з оланзапіном можливий додатковий фармакологічний вплив, такий як підвищена седація. Флуоксетин, одноразова доза антацидів, що містять алюміній та магній, або циметидину не впливали на пероральну біодоступність оланзапіну. Оланзапін може виявляти антагонізм до ефектів прямих та непрямих агоністів допаміну. Додаткове застосування активованого вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50–60 %, тому його не слід застосовувати протягом 2 годин до прийому або протягом 2 годин після прийому оланзапіну. Флуоксамін, інгібітор CYP1A2, знижує метаболізм оланзапіну. Це призводить до середнього зростання максимальної концентрації (C_{max}) після прийому флуоксаміну на 54 % у жінок, які не палять, та на 77 % у чоловіків, які палять. Середнє зростання площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (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. Потрібно розглянути можливість зниження дози оланзапіну, якщо ініційовано лікування інгібітором CYP1A2.

Інгібітори CYP2D6. Флуоксетин (60 мг на один прийом або 60 мг щоденно протягом 8 днів) спричиняє середнє зростання C_{max} оланзапіну на 16 % та середнє зниження кліренсу оланзапіну на 16 %. Значення впливу цих факторів мале порівняно з індивідуальними відмінностями між пацієнтами, тому зміна дозування зазвичай не потрібна.

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

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

Потенційна здатність оланзапіну взаємодіяти з іншими лікарськими засобами

Антигіпертензивні засоби. Оланзапін через потенційну здатність спричиняти артеріальну гіпотензію може посилювати ефекти певних антигіпертензивних засобів.

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

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

Особливості застосування.

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

Оланзапін не призначений для лікування психозів, пов'язаних з деменцією та/або порушенням поведінки, тому не рекомендується для застосування таким пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. Фактори ризику включають вік від 65 років, дисфагію, заспокоєння, недоїдання та зневоднення, легеневі стани (пневмонія, з аспірацією або без), супутнє застосування бензодіазепінів. Проте летальні випадки траплялися частіше при терапії оланзапіном, ніж при прийомі плацебо, незалежно від наявності факторів ризику.

Відомо про 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 з пацієнтами, які приймали плацебо (1,3 % проти 0,4 %). 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 цих досліджень.

Хвороба Паркінсона. Не рекомендоване 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.

Нейролептичний злоякісний синдром (НЗС). НЗС – це потенційно летальний симптомокомплекс, який пов'язують 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 артеріальний тиск, 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

Рідко повідомлялося про гіперглікемію та/або розвиток цукрового діабету або погіршення перебігу вже існуючого цукрового діабету, асоційованого з кетоацидозом або діабетичною комою, а також про летальні випадки. У деяких випадках пацієнти мали підвищену масу тіла, що могло бути фактором ризику.

Рекомендовано проводити відповідний клінічний моніторинг пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів із факторами ризику розвитку 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 перебувати під наглядом для своєчасного виявлення симптомів гіперглікемії (полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). У пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів із факторами ризику розвитку діабету необхідно регулярно перевіряти рівень контролю глюкози. Також необхідно регулярно контролювати масу тіла, наприклад на початку лікування, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів, а потім один раз на квартал.

Антихолінергічна активність. Повідомлялося про низьку частоту антихолінергічних явищ. Однак через обмеженість клінічного досвіду застосування оланзапіну пацієнтам із супутніми захворюваннями слід бути обережними, призначаючи препарат пацієнтам із гіпертрофією простати, паралітичною кишковою непрохідністю або подібними станами.

Показники функції печінки. При застосуванні оланзапіну часто спостерігалися транзиторні, асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), особливо на початку лікування.

Пацієнтам із підвищеним рівнем АЛТ та/чи АСТ, симптомами порушення діяльності печінки, станами, пов’язаними з печінковою недостатністю, 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 з обережністю слід 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 чи хіміотерапією, та пацієнтам із гіпереозинофілією та мієлопроліферативним захворюванням. Нейтропенія є частим побічним ефектом при сумісному застосуванні вальпроату та оланзапіну.

Припинення терапії. При раптовому припиненні терапії дуже рідко повідомлялося про гострі симптоми, зокрема про надмірне потовиділення, безсоння, тремор, роздратованість, нудоту або блювання.

Інтервал QT. Є дані, що 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 або гіпомагнезіємією.

Тромбоемболія. Нечасто повідомлялося про зв’язок між лікуванням оланзапіном та випадками розвитку венозної тромбоемболії (≥ 0,1 %–< 1 %). Причинно-наслідковий зв’язок 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 центральну нервову систему (ЦНС). Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно вживати додаткові запобіжні заходи при прийомі оланзапіну в поєднанні з іншими препаратами центральної дії, включаючи вживання алкоголю.

Епілептичні напади. Оланзапін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі та пацієнтам із ризиком зниження судомного порога. Рідко 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. Відомо, що при прийомі оланзапіну спостерігалася статистично значущо більш низька частота виникнення дискінезії, спричиненої лікуванням. Через збільшення ризику розвитку пізньої дискінезії при тривалому прийомі антипсихотичних препаратів необхідне зниження дози або повна відміна препарату при появі у пацієнта симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть посилюватись або навіть з'являтися після припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія. Нечасто повідомлялося про випадки ортостатичної гіпотензії у людей 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 підвищувався майже вдвічі порівняно з пацієнтами, які не застосовували антипсихотики. Ризик при застосуванні оланзапіну відповідає такому при застосуванні атипових антипсихотичних засобів, що були включені до об'єднаного аналізу.

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

Глюкоза. Відомо, що оланзапін спричиняє 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 з цукровим діабетом або пацієнтів із проявами гіперглікемії). У цих пацієнтів спостерігалося 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 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. 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.

Відомо, що у пацієнтів, які приймали оланзапін, спостерігалося підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів порівняно з групою плацебо.

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

Не спостерігалося статистично підтверджених відмінностей підвищення ліпопротеїдів високої

щільності у пацієнтів, які приймали оланзапін, та пацієнтів, які приймали плацебо.

Кількісне співвідношення пацієнтів, у яких змінився рівень загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності або тригліцеридів з нормального або граничного рівня до високого або змінився рівень ліпопротеїдів високої щільності з нормального або граничного до низького, було більше у довготривалих дослідженнях (не менше 48 тижнів) порівняно з короткотерміновими дослідженнями. В аналізах пацієнтів, які пройшли 12-місячну терапію, рівень загального холестерину не зростав після 4-6 місяців.

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

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

Монотерапія оланзапіном дорослих. Відомо, що у пацієнтів, які застосовували оланзапін, спостерігалося 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, спостерігалося підвищення маси тіла не менше ніж на 7 % від маси тіла на початку лікування порівняно з 3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування 8 тижнів; у 4,2 % пацієнтів спостерігалося збільшення маси тіла принаймні на 15 % від маси тіла на початку лікування порівняно з 0,3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування 12 тижнів. Клінічно значуще збільшення індексу маси тіла спостерігалося у всіх категорій пацієнтів. Припинення терапії через збільшення маси тіла відзначалося у 0,2 % пацієнтів, які застосовували оланзапін, порівняно з 0 % пацієнтів з групи плацебо.

Відомо, що середнє збільшення маси тіла у пацієнтів було 5,6 кг (при медіані застосування 573 дні; N = 2021). Кількість пацієнтів, у яких спостерігалося збільшення маси тіла не менше ніж на 7 %, 15 %, або 25 % від початкової маси, при довготривалому застосуванні оланзапіну становила 64 %, 32 % та 12 % відповідно. Припинення терапії через збільшення маси тіла відзначалося у 0,4 % пацієнтів, які застосовували оланзапін протягом не менше ніж 48 тижнів.

Дисфагія

Порушення езофагальної моторики та задишка були асоційовані з прийомом антипсихотичних засобів. Аспіраційна пневмонія становила часту причину 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 спостерігалося у зв'язку із антипсихотиками. Рекомендовано зважати на цей факт при призначенні оланзапіну за наявності факторів, що можуть призвести до підвищення температури тіла, таких як посилені тренування, перебування пацієнта в умовах екстремальних температур, супутнє застосування лікарських 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. Відомо, що застосування оланзапіну 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 кишечнику в анамнезі або зі спорідненими станами, які спричинені холінергічним антагонізмом та можуть погіршуватися при наявності оланзапіну. При застосуванні оланзапіну пацієнтам літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією (N = 1184), повідомлялося про такі побічні реакції, пов'язані з терапією, із частотою виникнення не менше 2 % та зі значущо вищою частотою виникнення порівняно з пацієнтами групи плацебо: падіння, сонливість, периферичні набряки, порушення ходи, нетримання сечі, летаргія, збільшення маси тіла, астенія, пірексія, пневмонія, відчуття сухості в роті та зорові галюцинації. Рівень припинення терапії через побічні явища був вищий у групі, яка отримувала оланзапін, порівняно з групою плацебо (13 % порівняно з 7 % відповідно). У пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією, які отримували оланзапін, був 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 пацієнтам 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 лікарські 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 застосовували препарати, що підвищували рівень пролактину. Довготривала гіперпролактинемія, асоційована із гіпогонадизмом, може призвести до зниження щільності кісток як у чоловіків, так і у жінок.

Додаткові дослідження/лабораторні дані

Повідомлялося, що за даними досліджень на тваринах спостерігалися нейтропенія, асоційована із прийомом інших психотропних компонентів, та лейкопенія, асоційована із прийомом оланзапіну (див. «Токсикологічні дослідження на тваринах»), гематологічні параметри оцінювали з особливою уважністю в премаркетингових дослідженнях оланзапіну. Не було ознак ризику виникнення клінічно значущої нейтропенії, пов'язаної з лікуванням оланзапіном, у премаркетинговій базі даних щодо оланзапіну.

Постмаркетингові звіти

Звіти про побічні реакції з моменту виходу оланзапіну на ринок, які були тимчасово пов’язані з терапією оланзапіном (але не обов’язково нею спричинені), включали нейтропенію.

Токсикологічні дослідження на тваринах

Відомо, що згідно 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^2 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 в мишей, що отримували дозу 10 мг/кг (дорівнює дворазовій максимальній рекомендованій щоденній пероральній дозі для людини при розрахунку дози у мг/м^2 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/м^2 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^2 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.

Лактоза. Таблетки Заласта® містять лактозу, тому їх не можна призначати хворим, які мають спадкову непереносимість лактози, дефіцит лактази або синдром глюкозо-галактазної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження дії оланзапіну на вагітних. Оскільки досвід лікування людей оланзапіном обмежений, під час вагітності препарат слід 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 змінюватися за силою та тривалістю. Повідомлялося про ажитацію, гіпертензію, гіпотонус, тремор, сонливість, респіраторний дистрес-синдром або розлад харчування. Тому необхідно контролювати стан новонароджених.

У 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 % від материнської дози (мг/кг). Пацієнткам не рекомендується годувати немовлят груддю, якщо вони приймають оланзапін.

Фертильність. Вплив на фертильність невідомий.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Оскільки оланзапін може викликати сонливість та запаморочення, пацієнтам слід утриматися від керування механічними засобами, включаючи автотранспорт.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Шизофренія: рекомендована початкова доза оланзапіну становить 10 мг 1 раз на добу.

Маніакальний епізод: початкова доза становить 15 мг як одноразова щоденна доза при монотерапії або 10 мг щоденно у складі комбінованої терапії.

Попередження рецидиву при біполярному розладі: рекомендована початкова доза становить 10 мг 1 раз на добу. Щодо пацієнтів, які приймали оланзапін для лікування маніакального епізоду, продовження терапії для попередження рецидиву повинно відбуватися в тій самій дозі. Якщо матиме місце новий маніакальний, змішаний чи депресивний епізод, лікування оланзапіном слід продовжувати (при необхідності — з оптимізацією дози), при наявності клінічного показання – з допоміжною терапією для покращення симптомів настрою.

Під час лікування шизофренії, маніакального епізоду та профілактики рецидиву при біполярному розладі щоденні дози можна поступово скоригувати відповідно до індивідуального клінічного стану в діапазоні 5–20 мг 1 раз на добу. Підвищення до дози, що перевищує рекомендовану початкову дозу, рекомендоване тільки після відповідної клінічної повторної оцінки та повинно відбуватися з інтервалами не менше 24 годин. Оланзапін можна приймати незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не впливає на абсорбцію. Припиняти прийом оланзапіну необхідно, поступово зменшуючи дози.

Пацієнти літнього віку

Зазвичай меншу початкову дозу (5 мг на добу) не призначають, але призначення такої дози може бути доцільним для пацієнтів віком від 65 років, якщо клінічні фактори викликають занепокоєння.

Порушення функції нирок та/або печінки

Для таких пацієнтів слід розглядати доцільність призначення меншої початкової дози (5 мг). У випадках помірної печінкової недостатності (цироз, клас А чи В за класифікацією Чайлда–П’ю) початкова доза повинна становити 5 мг, збільшувати її слід з обережністю.

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

Пацієнтам з комбінацією вищевказаних 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 рекомендується для застосування дітям через недостатність даних про його безпеку та ефективність.

Передозування.

Симптоми

Дуже часті симптоми при передозуванні (частота появи > 10 %) включають тахікардію, збуджений стан/агресивність, дизартрію, різноманітні екстрапірамідні симптоми та знижений рівень свідомості з діапазоном від седативного стану до коми.

До інших медично значущих наслідків передозування належать делірій, судоми, кома, можливий злоякісний нейролептичний синдром, пригнічення дихання, аспірація, артеріальна гіпертензія чи гіпотензія, серцеві аритмії (< 2 % випадків передозування) та кардіопульмональний шок. Повідомляли про летальні наслідки у результаті гострого передозування при низькій дозі 450 мг, а також про виживання після гострого передозування дозою 1500 мг.

Лікування

Немає специфічного антидоту для оланзапіну. Не рекомендуються препарати, що спричиняють блювання. Можуть бути призначені стандартні процедури для лікування передозування (промивання шлунка, введення активованого вугілля). Доведено, що супутній прийом активованого вугілля знижує пероральну біодоступність оланзапіну на 50-60 %.

Відповідно до клінічного стану слід розпочати симптоматичне лікування та моніторинг функції життєво важливих органів, включаючи лікування артеріальної гіпотензії та колапсу, а також підтримку дихальної функції. Не застосовувати епінефрин, допамін чи інші симпатоміметичні засоби з бета-агоністичною дією, оскільки бета-стимуляція може ускладнити артеріальну гіпотензію. Серцево-судинний моніторинг необхідний для виявлення можливих аритмій. Ретельний медичний нагляд та моніторинг повинні тривати до видужання пацієнта.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що можуть виникнути під час застосування оланзапіну, класифіковано за системами органів.

Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося (спостерігались у ≥ 1 % пацієнтів) та які були пов’язані із застосуванням оланзапіну в процесі клінічних досліджень: сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищений рівень пролактину, холестерину, глюкози та тригліцеридів, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, акатизія, паркінсонізм, лейкопенія, нейтропенія (див. розділ «Особливості застосування»), дискінезія, ортостатична

гіпотензія, антихолінергічні ефекти, транзиторне асимптоматичне підвищення печінкових трансаміназ (див. розділ «Особливості застосування»), висипання, астенія, стомлюваність, гіпертермія, артралгія, підвищення рівня алкалінфосфатази, гаммаглутамілтрансферази, сечової кислоти, креатинфосфокінази та набряки.

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи

Еозинофілія, 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 загострення 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], амнезія[9], епілептичні напади, що були в анамнезі або були наявні фактори ризику[11]; нейролептичний злоякісний синдром[12]; дистонія (включно з окулярним симптомом)[11]; пізня дискінезія[11]; синдром відміни[7, 12], дизартрія, заїкання[11], синдром втомлених ніг[11].

З боку серцевої системи

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 дихальної системи, органів грудної клітки та медіастинальні порушення

Кровотеча з носа[9].

З боку травного тракту

Легкі, короткотривалі антихолінергічні ефекти, включаючи запор та сухість у роті, здуття живота[9], гіперсекреція слини, панкреатит[11].

З боку гепатобіліарної системи

Транзиторний, асимптоматичний підйом рівня печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), особливо на початку лікування, периферичні набряки, гепатит (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ушкодження печінки)[11].

З боку шкіри та підшкірних тканин

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].

Вагітність, післяродовий та перинатальний період

Синдром відміни у новонароджених.

Загальні розлади та особливості застосування

Астенія, втомлюваність, набряки, пірексія[10].

Лабораторні дослідження

Підвищення рівня пролактину в плазмі крові[8], підвищення рівня креатинфосфокінази[11], підвищення рівня загального білірубіну, підвищення рівня алкалінфосфатази[10], підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази[10], підвищення рівня сечової кислоти[10].

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

2 Середнє підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерол, ЛПНЩ і тригліцериди) було більш значне у пацієнтів, у яких спочатку не спостерігалося ліпідної дисрегуляції.

3 Спостерігалося у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще (< 5,17 ммоль/л), який підвищувався до високого (≥ 6,2 ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про раптове підвищення рівня загального холестеролу натще (≥ 6,2 ммоль/л).

4 Спостерігалося 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 (≥ 7 ммоль/л).

5 Спостерігалося у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще (< 1,69 ммоль/л), який підвищувався до високого (≥ 2,26 ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про раптове підвищення рівня тригліцеридів натще (≥ 2,26 ммоль/л).

6 Відомо, що частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які застосовували оланзапін, була

вища, ніж у процесі досліджень плацебо, але клінічно незначно. Частота виникнення паркінсонізму, акатизії і дистонії у пацієнтів, які застосовували оланзапін, 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 спричинює пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідні синдроми.

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

[8] Відомо, що концентрація пролактину у плазмі крові перевищувала верхній ліміт норми у 30 % пацієнтів, які застосовували оланзапін. У більшості пацієнтів таке підвищення було помірним і залишалося у два рази нижче верхнього рівня норми.

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

[10] Оцінка виміряних 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.

Застосування в окремих групах пацієнтів

Повідомлялося про дуже поширені побічні реакції (≥ 10 %), пов’язані із застосуванням оланзапіну, у пацієнтів літнього віку із психозами, пов’язаними з деменцією, — порушення ходи та падіння; поширені побічні реакції (<10 % і [3]1 %) — нетримання сечі, підвищена температура тіла, еритема, зорові галюцинації, пневмонія.

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 дії у пацієнтів окремих популяцій

Відомо, що у пацієнтів літнього віку із деменцією терапія оланзапіном була пов’язана з підвищеним рівнем летальних випадків та цереброваскулярними побічними реакціями. Дуже поширеними побічними реакціями, пов’язаним із застосуванням оланзапіну, у таких пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалася пневмонія, підвищення температури тіла, летаргія, еритема, зорові галюцинації та нетримання сечі.

Відомо, що серед пацієнтів з медикаментозно індукованим (агоніст допаміну) психозом, пов’язаним із хворобою Паркінсона, посилення паркінсонівської симптоматики та галюцинації відзначалися дуже часто, частіше, ніж у групі плацебо.

Є дані, що у 4,1 % пацієнтів із біполярною манією в результаті застосування оланзапіну у комбінації з вальпроатом спостерігалася нейтропенія, причиною якої може бути підвищення

рівня вальпроату у плазмі крові.

У разі 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 спостерігалося збільшення маси тіла ≥ 7 % від 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 % від ІМТ у 39,9 % пацієнтів.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла і вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

7 таблеток у блістері; 4 або 8 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Виробник.

КРКА Польща Сп. з о.о., Польща.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Ровнолегла 5, Варшава, 02-235, Польща.