

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АДАЖИО®

(ADAGIO)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить оланзапіну 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; магнію стеарат; целюлоза мікрокристалічна; крохмаль кукурудзяний;

плівкова оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза; гідроксипропілцелюлоза; поліетиленгліколь; титану діоксид (E171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Фармакотерапевтична група.

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом, який стабілізує настрій. Він має широкий спектр фармакологічної дії, що зумовлено впливом на різні рецептори. Виявлено зв'язування з серотоніновими рецепторами 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆, допаміновими рецепторами D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, мускариновими рецепторами M₁ – M₅, адренергічним рецептором α₁ і гістаміновим H₁-рецептором. У ході досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів 5HT, так і до допамінових і холінергічних. Оланзапін має вищий рівень зв'язування

з рецепторами серотоніну 5HT₂, ніж з рецепторами допаміну D₂, у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Електрофізіологічні дослідження показали, що оланзапін селективно зменшує збудливість мезолімбічних (A10) допамінергічних нейронів, виявляючи при цьому незначний вплив на стріарні (A9) шляхи, пов'язані з моторною функцією. Оланзапін гальмує умовний рефлекс уникнення, що свідчить про його антипсихотичну активність при прийомі в дозах, менших, ніж дози, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів. На відміну від деяких інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники при проведенні анксиолітичного тесту.

При одноразовому прийомі 10 мг оланзапіну добровольцям у ході позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з'ясовано, що оланзапін мав більший рівень зв'язування з рецепторами 5 HT_{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 у пацієнтів чутливих до оланзапіну був менший рівень зв'язування зі стріарними D₂-рецепторами, ніж у інших антипсихотик- та рісперидончутливих пацієнтів, що є порівнянним з таким у клозапінчутливих пацієнтів.

Клінічна ефективність.

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

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

Діти.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

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

Розподіл.

Рівень зв'язування оланзапіну з протеїнами плазми крові становив приблизно 93 % при концентрації у межах від 7 нг/мл до 1000 нг/мл. Оланзапін зв'язується переважно з альбуміном і α₁-кислим глікопротеїном.

Біотрансформація.

Оланзапін метаболізується в печінці шляхом кон'югації і окиснення. Основним метаболітом, що циркулює, є 10-N-глюкуронід, який не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Цитохроми P450-CYP1A2 і P450-CYP2D6 сприяють формуванню метаболітів N-десметилу і 2-

гідроксиметилу, які виявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін, у ході досліджень на тваринах. Переважаюча фармакологічна активність зумовлена первинним оланзапіном.

Виведення.

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

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

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

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Пацієнти, які палять.

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

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

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

-

Діти.

Фармакокінетика оланзапіну у підлітків і дорослих подібна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

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

Оланзапін показаний для лікування маніакальних епізодів помірного та важкого ступеня.

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

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.

Речовини, що впливають на оланзапін.

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

Індуктори CYP1A2.

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

Інгібітори CYP1A2.

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

Зниження біодоступності.

Активоване вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50-60 % - його

потрібно застосовувати щонайменше за 2 години до прийому або через 2 години після прийому оланзапіну.

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

Потенційна здатність оланзапіну впливати на інші лікарські засоби.

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

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

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

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

-

Загальна активність щодо ЦНС.

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

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

Інтервал QTc.

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

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

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

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

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

Особливості застосування.

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

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

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

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

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

Хвороба Паркінсона. Не рекомендовано застосування оланзапіну в терапії психозів, що асоційовані з агоністами допаміну. Не рекомендоване супутнє застосування оланзапіну та протипаркінсонічних лікарських засобів пацієнтам із хворобою Паркінсона та деменцією. У ході клінічних досліджень дуже часто спостерігалось погіршення симптоматики хвороби Паркінсона та галюцинації, частіше, ніж при прийомі плацебо; при лікуванні психотичних симптомів терапія оланзапіном не була більш ефективною порівняно із застосуванням плацебо. З самого початку цих досліджень від пацієнтів вимагалось постійне застосування найменшої 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/добу, яку збільшували шляхом титрування до максимального показника 15 мг/добу.

Нейролептичний злоякісний синдром. Нейролептичний злоякісний синдром (НЗС) – це потенційно летальний симптомокомплекс, описаний у зв'язку з антипсихотичними препаратами. Рідко повідомлялося про випадки НЗС, пов'язані із застосуванням оланзапіну. Клінічними проявами НЗС є гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярний пульс або зміна

артеріального тиску, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки включають підвищений рівень креатинфосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Клінічний прояв НЗС або наявність гіпертермії без клінічного прояву НЗС потребує негайної відміни всіх антипсихотичних засобів, включаючи оланзапін.

Гіперглікемія і цукровий діабет.

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

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

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

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

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

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

QT-інтервал. У ході клінічних досліджень оланзапін не спричинював довготривалої пролонгації

абсолютних інтервалів QT та QTс. Однак, як і при лікуванні іншими антипсихотичними засобами, призначати оланзапін у комбінації з препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QTс, слід з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом пролонгації інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією чи гіпомагніємією.

Тромбоемболія. Нечасто повідомлялося про випадки розвитку венозної тромбоемболії ($\geq 0,1\%$ – $< 1\%$) під час лікування оланзапіном. Причинно-наслідкового зв'язку між лікуванням оланзапіном та розвитком венозної тромбоемболії не встановлено. Однак, беручи до уваги те, що у пацієнтів із шизофренією часто розвивається схильність до тромбоемболії, необхідно враховувати усі можливі фактори ризику, наприклад імобілізацію пацієнта, та вживати всіх необхідних запобіжних заходів.

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

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

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

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

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

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

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

Глюкоза. У ході клінічних досліджень (до 52 тижнів) оланзапін спричиняв більші зміни рівня глюкози порівняно з плацебо. Різниця у змінах значень між оланзапіном та плацебо була більшою у пацієнтів із симптомами дисрегуляції глюкози в анамнезі (включаючи пацієнтів з цукровим діабетом або пацієнтів із проявами гіперглікемії). У цих пацієнтів 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 можуть спостерігатися у пацієнтів, які лікуються оланзапіном. Зміни рівня ліпідів слід лікувати належним чином у пацієнтів із дисліпідемією та у пацієнтів із факторами ризику розвитку порушень обміну ліпідів. У пацієнтів, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи Адажіо[®], необхідно регулярно контролювати рівні ліпідів у крові, наприклад: на початку лікування, через 12 тижнів, а також кожні 5 років надалі.

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

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

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

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

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

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

Моноterapia оланзапіном дорослих. Під час 13 плацебо-контрольованих клінічних досліджень було виявлено, що у пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось підвищення маси тіла в середньому на 2,6 кг порівняно із втратою маси тіла в середньому на 0,3 кг у групі плацебо при медіані застосування 6 тижнів; у 22,2 % пацієнтів із тих, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось підвищення маси тіла не менше ніж на 7 % маси на початку лікування порівняно з 3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування

8 тижнів; у 4,2 % пацієнтів спостерігалось збільшення маси тіла принаймні на 15 % маси на початку лікування порівняно з 0,3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування

12 тижнів. Клінічно значуще збільшення маси тіла спостерігалось у всіх категорій пацієнтів за ІМТ (індекс маси тіла). Припинення терапії через збільшення маси тіла потребували 0,2 % пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, порівняно з 0 % пацієнтів з групи плацебо.

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

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

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

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

2 % та зі значущо більш високою частотою виникнення порівняно з пацієнтами групи плацебо: падіння, сонливість, периферичні набряки, порушення ходи, нетримання сечі, летаргія, збільшення маси тіла, астения, пірексія, пневмонія, відчуття сухості в роті та зорові галюцинації. Частота припинення терапії через побічні явища була вищою у групі, яка отримувала оланзапін, порівняно з плацебо (13 % порівняно з 7 % відповідно). У пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією, які отримують оланзапін, вищий рівень випадків смерті порівняно з групою плацебо. Оланзапін не показаний для лікування пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією. Оланзапін не застосовувався в достатній кількості випадків у пацієнтів з нещодавнім інфарктом міокарда або нестабільним серцевим захворюванням. Пацієнти з вищевказаними діагнозами були виключені з премаркетингових клінічних досліджень. Слід з обережністю застосовувати оланзапін для лікування пацієнтів із серцевими захворюваннями через ризик виникнення ортостатичної гіпотензії.

Лабораторні дослідження. Рекомендується контролювати глюкозу натще та ліпідний профіль

на початку лікування та періодично під час лікування.

Гіперпролактинемія. Як і інші засоби із властивостями антагоністів допамінових рецепторів D2, оланзапін підвищує в крові рівні пролактину, і це підвищення зберігається при тривалому застосуванні. Гіперпролактинемія може пригнічувати гіпоталамічний гормон GnRH, результатом чого є зниження секреції пітуїтарного гонадотропіну. Це, в свою чергу, може інгібувати репродуктивну функцію шляхом порушення гонадного сперматогенезу як у чоловіків, так і у жінок. Повідомлялося про галакторею, аменорею, гінекомастію та імпотенцію у пацієнтів, які отримували препарати, що підвищували рівень пролактину. Довготривала гіперпролактинемія, асоційована із гіпогонадізмом, може призвести до зниження щільності кісток як у чоловіків, так і у жінок.

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

Постмаркетингові звіти.

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

Токсикологічні дослідження на тваринах.

Під час досліджень оланзапіну на тваринах основними гематологічними результатами були оборотна периферична цитопенія в окремих особин собак при дозуванні 10 мг/кг (у 17 разів більша доза за максимальну рекомендовану денну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/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-м і 10-м місяцями лікування. Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів відзначалося в мишей, що отримували дозу 10 мг/кг (дорівнює дворазовій максимальній рекомендованій щоденній пероральній дозі для людини при розрахунку дози у мг/м² поверхні тіла) у ході досліджень тривалістю 3 місяці. Неспецифічна лімфопенія, відповідно до зниження приросту маси тіла, спостерігалася у щурів, які отримували дозу 22,5 мг/кг (у 11 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/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 кількості циркулюючих клітин крові було, ймовірно, пов'язано з периферичними (не пов'язаними з кістковим мозком) факторами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

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

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

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

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

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

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

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

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

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

Стать. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

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

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

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

Діти.

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

Передозування.

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

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

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

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

Побічні реакції.

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

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

Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи: еозинофілія, лейкопенія¹⁰, нейтропенія¹⁰, тромбоцитопенія¹¹.

Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість¹¹.

Порушення обміну речовин та розлади травлення: збільшення маси тіла¹, підвищення рівня холестерину^{2,3}, підвищення рівня глюкози⁴, підвищення рівня тригліцеридів^{2,5}, глюкозурія, підвищення апетиту, розвиток або загострення цукрового діабету, рідко пов'язаного з кетоацидозом або комою, включаючи деякі випадки з летальним наслідком¹¹; гіпотермія¹².

Порушення з боку нервової системи: сонливість, запаморочення, акатизія⁶, паркінсонізм⁶, дискінезія⁶, епілептичні напади, якщо вони були в анамнезі або були наявні фактори ризику¹¹, дистонія (включаючи окулярний симптом)¹¹, пізня дискінезія¹¹, амнезія⁹, дизартрія, нейролептичний злоякісний синдром¹², синдром відміни¹².

Порушення з боку системи дихання, органів грудної клітки та медіастинальні порушення: кровотеча з носа⁹.

Порушення з боку серцевої системи: брадикардія, подовження інтервалу QTc, вентрикулярна тахікардія/фібриляція, раптова смерть¹¹.

Порушення з боку судинної системи: ортостатична гіпотензія¹⁰, тромбоемболія

(включаючи емболію легеневої артерії та глибокий венозний тромбоз).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: легкі короткострокові антихолінергічні ефекти, включаючи запори і сухість у роті, здуття живота⁹, панкреатити¹¹.

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

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

Порушення з боку кістково-м'язової та сполучної тканини: артралгія⁹, рабдоміоліз¹¹.

Порушення з боку нирок і сечовидільної системи: нетримання сечі, затримка сечі, утруднене сечовипускання¹¹.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція у чоловіків, зниження лібідо у жінок та чоловіків, аменорея, збільшення молочних залоз, галакторея у жінок; гінекомастія/збільшення молочних залоз у чоловіків, пріапізм¹².

Загальні розлади та особливості застосування: астенія, втомлюваність, набряки, пірексія¹⁰.

Дослідження: підвищення рівня пролактину в плазмі крові⁸, підвищення рівня алкалінфосфатази¹⁰, підвищення креатинфосфокінази¹¹, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази¹⁰, підвищення рівня сечової кислоти¹⁰, підвищення рівня загального білірубіну.

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

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

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

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

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

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

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 у верхньому ліміті норми (95 %) на основі інтегрованої бази даних оланзапіну.

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

Побічні реакції в окремих популяціях.

У ході клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку із деменцією терапія оланзапіном була пов'язана з підвищеним рівнем летальних випадків та цереброваскулярними побічними реакціями порівняно з групою плацебо. Дуже поширеними небажаними ефектами, пов'язаними

із застосуванням оланзапіну, у цієї групи пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалася пневмонія, підвищення температури тіла, летаргія, еритема, зорові галюцинації та нетримання сечі.

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

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

У результаті застосування оланзапіну з літієм або вальпроатом спостерігалися (≥ 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 (індексу маси тіла) у 17,4 % пацієнтів під час інтенсивної терапії (до 6 тижнів). Довготривале лікування оланзапіном (до 12 тижнів) для попередження рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами було пов'язано з підвищенням маси тіла ≥ 7 % ІМТ у 39,9 % пацієнтів.

Діти.

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

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

Порушення обміну речовин та розлади травлення: збільшення маси тіла¹³, підвищення рівня тригліцеридів¹⁴, підвищення апетиту, підвищення рівня холестерину¹⁵.

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

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

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

Дослідження: зниження рівня загального білірубіну, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня пролактину в плазмі 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), на ≥ 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 %, у 29,1 % – на ≥ 25 %.

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

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

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

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

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

Постмаркетинговий досвід

Порушення з боку гепатобіліарної системи: жовтяниця.

Порушення з боку шкіри та її похідних: висипання.

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

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

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

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

Термін придатності.

2 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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