

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ОЛАСІН®**

**(OLACIN)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* оланзапін;

1 таблетка містить 5 мг або 10 мг оланзапіну;

*допоміжні речовини:* кальцію карбонат DC CS90 (кальцію карбонат, крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний); лактоза, моногідрат; кросповідон (тип А); аспартам; магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 5 мг: таблетки круглої форми, від жовтого до блідо-жовтого кольору, двоопуклі, з гравіруванням «5» з одного боку.

таблетки по 10 мг: таблетки круглої форми, від жовтого до блідо-жовтого кольору, двоопуклі, з гравіруванням «10» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби.

Код АТХ N05A H03.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом та лікарським засобом, який стабілізує настрій, із широким спектром фармакологічної дії, зумовленої впливом на різні рецептори. Відомо, що у клінічних дослідженнях оланзапіну виявлено зв'язування з серотоніновими рецепторами 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, допаміновими рецепторами D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, мускариновими рецепторами M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, адренергічними рецепторами α<sub>1</sub> і гістаміновими H<sub>1</sub>-рецепторами. У ході досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів 5HT, так і до допамінових і

холінергічних. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну 5HT<sub>2</sub>, ніж із рецепторами допаміну D<sub>2</sub>, та у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Електрофізіологічні дослідження показали, що оланзапін селективно зменшує збудливість мезолімбічних (A10) допамінергічних нейронів, проявляючи при цьому незначний вплив на стріарні (A9) шляхи, пов'язані з моторною функцією. Оланзапін гальмує умовний рефлекс уникнення, що свідчить про його антипсихотичну активність при прийомі в дозах менших, ніж дози, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів. На відміну від деяких інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники при проведенні анксиолітичного тесту.

При одноразовому прийомі 10 мг оланзапіну у ході позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з участю добровольців з'ясовано, що оланзапін мав більший рівень зв'язування з рецепторами 5HT<sub>2A</sub>, ніж з допаміновими рецепторами D<sub>2</sub>. Крім того, у результаті аналізу зображень, отриманих під час досліджень пацієнтів, хворих на шизофренію, методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), з'ясувалося, що оланзапін-чутливі пацієнти виявляли менший рівень зв'язування зі стріарними D<sub>2</sub>-рецепторами, ніж інші антипсихотичні та рisperидончутливі пацієнти порівняно з клозапінчутливими пацієнтами.

### Клінічна ефективність.

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

Відомо, що у ході міжнародних подвійних сліпих порівняльних досліджень з участю 1484 хворих на шизофренію, шизоафективність та асоційованими з цими хворобами розладами з різним ступенем порушень, що пов'язані з депресивними симптомами (16,6 пункту за [шкалою Монтгомері-Асберга для оцінки депресії](#)), проспективне вторинне дослідження від початку до кінця оцінки змін настрою встановило статистично значуще покращення ( $p = 0.001$ ) після лікування оланзапіном (-6,0) порівняно з таким при лікуванні галоперидолом (-3,1).

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

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

Відомо, що у ході наступного 12-місячного дослідження профілактики рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які досягли ремісії у результаті супутнього лікування оланзапіном та літієм

і згодом були рандомізовані у групи прийому оланзапіну або літію окремо, оланзапін не мав статистично значущої переваги над літієм у кінцевій точці критерію оцінки рецидиву біполярного розладу (оланзапін 30 %, літії 38,3 %;  $p = 0,055$ ).

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

### Діти.

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

### Фармакокінетика.

#### Абсорбція.

Препарат добре всмоктується після перорального прийому,  $C_{\max}$  у плазмі крові досягається через 5-8 годин. На всмоктування оланзапіну прийом їжі не впливає. Абсолютна біодоступність пероральної форми прийому оланзапіну порівняно з внутрішньовенною не встановлена.

#### Розподіл.

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

#### Біотрансформація.

Оланзапін метаболізується у печінці шляхом кон'югації і окиснення. Основним метаболітом, що циркулює, є 10-N-глюкуронід, який не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Ізоферменти цитохрому P450 CYP1A2 і CYP2D6 сприяють формуванню метаболітів N-дезметилу і 2-гідроксиметилу, які проявляють 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 добровольців літнього віку (від 65 років) порівняно з молодшими за віком добровольцями середній період напіввиведення був триваліший (51,8 проти 33,8 години),

кліренс у плазмі крові був знижений (17,5 проти 18,2 л/год). Фармакокінетичні коливання, що спостерігалися у добровольців літнього віку, знаходяться у межах діапазону для 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) та кліренс у плазмі крові був знижений (18,9 проти 27,3 л/год). Однак оланзапін (5-20 мг) показав порівняний профіль безпеки як у жінок (N = 467), так і у чоловіків (N = 869).

#### Пацієнти з нирковою недостатністю.

У пацієнтів із нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) порівняно зі здоровими добровольцями, не було істотної різниці у показниках середнього періоду напіввиведення (37,7 проти 32,4 години) або кліренсу у плазмі крові (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 з печінковою недостатністю.

Відомо, що у ході дослідження впливу печінкової недостатності з участю 6 пацієнтів з клінічно значущим цирозом (клас А (n = 5) та В (n = 1) за шкалою Чайлда-П'ю) було виявлено незначний вплив на фармакокінетику перорально введеного оланзапіну (разова доза 2,5-7,5 мг): Пацієнти з легким та помірним порушенням функції печінки мали дещо підвищений системний кліренс та більш швидкий час виведення порівняно з пацієнтами, у яких не було порушення функції печінки (n = 3). У пацієнтів зі слабким порушенням функції печінки, які палять, середній період напіввиведення був триваліший (4/6; 67 %), порівняно з таким у пацієнтів без порушень функції печінки, які не палять (0/3; 0 %).

#### Пацієнти, які палять.

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

Кліренс оланзапіну у плазмі крові нижчий у пацієнтів літнього віку 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 мало можуть впливати на кліренс оланзапіну у плазмі крові та період напіввиведення порівняно з загальною мінливістю між індивідуумами.

Відомо, що у ході досліджень з участю пацієнтів-європейців, пацієнтів японської та китайської національностей відмінностей у фармакокінетиці оланзапіну не виявлено.

#### Діти.

Фармакокінетика оланзапіну у підлітків і дорослих подібна. У ході клінічних досліджень середній вплив оланзапіну був приблизно на 27 % вищий у підлітків. Демографічні відмінності між підлітками і дорослими включають нижчу середню масу тіла та меншу кількість курців серед пацієнтів підліткового віку. Такі фактори, імовірно, впливають на вищий середній ефект оланзапіну, що спостерігався у підлітків.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

Оланзапін є ефективним для підтримки клінічного покращення протягом тривалої терапії у пацієнтів із початковою реакцією у відповідь на лікування.

Оланзапін призначений для лікування помірного або тяжкого маніакального епізоду.

Пацієнтам із біполярним розладом, у яких маніакальний епізод відповідає на лікування оланзапіном, препарат слід застосовувати для попередження рецидиву.

### ***Протипоказання.***

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

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

Відомо, що дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводили тільки з участю дорослих.

#### Взаємодії, що мають потенційний вплив на оланзапін.

Оскільки оланзапін метаболізується ізоферментом CYP1A2, речовини, які специфічно індукуються або інгібуються цим ізоферментом, можуть впливати на фармакокінетику оланзапіну.

#### Індуктори CYP1A2.

Метаболізм оланзапіну може бути індукований палінням та застосуванням карбамазепіну, який призводить 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.

Флувоксамін, специфічний інгібітор CYP1A2, істотно зменшує метаболізм оланзапіну. Це призводить до середнього зростання  $C_{\max}$  після прийому флувоксаміну 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 флувоксамін або будь-які інші інгібітори CYP1A2, наприклад, ципрофлоксацин, необхідно призначати знижені дози оланзапіну. Необхідно розглянути можливість зниження дози оланзапіну, якщо ініційоване лікування інгібітором CYP1A2.

#### Зменшення біодоступності.

Призначення активованого вугілля знижувало пероральну біодоступність прийнятого оланзапіну на 50–60 % і його слід застосовувати протягом 2 годин до прийому або через 2 години після прийому оланзапіну.

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

-

### Можливий вплив оланзапіну на інші лікарські засоби.

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

Оланзапін не пригнічував основні ізоферменти цитохрому P450 (наприклад, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4) *in vitro*. Таким чином, не очікується ніяких особливих взаємодій, що підтверджено у 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 та CYP2C19).

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

Терапевтичний моніторинг рівнів вальпроату у 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).

Не рекомендується супутнє застосування оланзапіну з антипаркінсонічними препаратами пацієнтами із хворобою Паркінсона та деменцією.

### Інтервал QTc.

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

### ***Особливості застосування.***

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

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

Оланзапін не призначати для лікування психозів, пов'язаних із деменцією та/або порушенням поведінки, а також не рекомендується для застосування даним пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. У ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 6–12 тижнів) з участю пацієнтів літнього віку (середній вік 78 років), які страждають на психози, пов'язані з деменцією та/або порушенням

поведінки, кількість летальних випадків була у 2 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно з плацебо (3,5 % проти 1,5 % відповідно). Висока летальність не була пов'язана з величиною застосовуваних доз оланзапіну (середня добова доза становить 4,4 мг) або з тривалістю лікування. Фактори ризику, які можуть спричинити підвищення летальності, включають вік від 65 років, дисфагію, заспокоєння, недоїдання та зневоднення, легеневі стани (пневмонія з або без аспірації), супутнє застосування бензодіазепінів. Проте випадки летальності були вищі при терапії оланзапіном, ніж при прийомі плацебо, незалежно від факторів ризику.

У 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 з плацебо (1,3 % проти 0,4 % відповідно). Усі пацієнти, які приймали оланзапін або плацебо і у яких спостерігалися цереброваскулярні побічні реакції, мали фактори ризику. Вік від 75 років та судинний/змішаний тип деменції були ідентифіковані як фактори ризику цереброваскулярних побічних реакцій при терапії оланзапіном. Ефективність оланзапіну не була встановлена у ході даних досліджень.

*Хвороба Паркінсона.* Не рекомендовано застосування оланзапіну у 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 галюцинацій, частіше, ніж при прийомі плацебо; при лікуванні психотичних симптомів терапія оланзапіном не була більш ефективною порівняно із застосуванням плацебо. З самого початку цих досліджень від пацієнтів вимагалось постійне застосування найменшої ефективної дози антипаркінсонічних лікарських засобів (агоністів допаміну), а також застосування тих самих антипаркінсонічних лікарських засобів і доз протягом усього дослідження. Терапію оланзапіном було розпочато з дози 2,5 мг/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 повідомляли про випадки НЗС, пов'язані із застосуванням оланзапіну. Клінічними проявами НЗС є гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярні пульс або зміна артеріального тиску, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищений рівень креатинінфосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Клінічний прояв НЗС або наявність гіпертермії без клінічного прояву НЗС потребує негайної відміни всіх антипсихотичних засобів, включаючи оланзапін.

*Гіперглікемія і цукровий діабет.* Нечасто повідомляли про гіперглікемію та/або розвиток цукрового діабету чи погіршення перебігу вже існуючого, асоційованого з кетоацидозом або діабетичною комою, а також про летальні випадки. Іноді повідомляли про попереднє підвищення маси тіла, що могло бути фактором ризику.

Рекомендовано проводити відповідний клінічний моніторинг пацієнтів із 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 у подальшому. Пацієнти, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, повинні бути під наглядом стосовно проявів ознак та симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). Пацієнтів із цукровим діабетом та пацієнтів з факторами ризику розвитку діабету необхідно регулярно контролювати щодо погіршення рівня контролю

глюкози. Слід регулярно контролювати масу тіла, наприклад на початку лікування, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів, а також один раз на квартал у подальшому.

*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. Пацієнтам, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, необхідно регулярно контролювати рівні ліпідів у крові, наприклад на початку лікування, через 12 тижнів, а також кожні 5 років у подальшому.

*Антихолінергічна активність.* У ході клінічних досліджень *in vitro* виявлено низьку частоту розвитку антихолінергічних явищ. Однак через обмеження клінічного досвіду щодо застосування оланзапіну пацієнтам із супутніми захворюваннями слід бути обережними при призначенні препарату пацієнтам із гіпертрофією простати, паралітичною кишковою непрохідністю або подібними станами.

*Показники печінкової функції.* При застосуванні оланзапіну часто спостерігалися транзиторні асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ АлАТ та АсАТ, особливо на початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/або АсАТ, ознаками і симптомами порушення діяльності печінки, станами, пов'язаними з печінковою недостатністю, а також пацієнтам, які приймають потенційно гепатотоксичні препарати, оланзапін слід призначати з обережністю. При виявленні гепатиту (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або 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 або 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 спричиняв 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 або гіпомагнезіємією.

*Тромбоемболія.* Нечасто повідомляли про тимчасовий зв'язок між лікуванням оланзапіном та випадками розвитку венозної тромбоемболії ( $\geq 0,1$  % -  $< 1$  %). Причинно-наслідкового зв'язку між лікуванням оланзапіном та розвитком венозної тромбоемболії не встановлено. Однак, беручи до уваги те, що у пацієнтів із шизофренією часто розвивається схильність до тромбоемболії, необхідно враховувати усі можливі фактори ризику, наприклад іммобілізацію

пацієнта, та вживати всіх необхідних попереджувальних заходів.

*Загальна дія на центральну нервову систему.* Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно проводити додаткові застережні заходи при прийомі оланзапіну разом з іншими препаратами центральної дії, включаючи вживання алкоголю.

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

*Епілептичні напади.* Оланзапін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі або пацієнтам, чутливим до факторів, що знижують поріг нападів. Нечасто повідомляли 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 1 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 ознак чи симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть погіршуватись або навіть з'являтися після припинення лікування.

*Ортостатична гіпотензія.* Нечасто повідомляли 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 пацієнтам віком від 65 років.

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

*Діти.*

Оланзапін не рекомендований для лікування дітей та підлітків.

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.

*за.* Лікарський засіб містить лактозу, тому його не можна призначати пацієнтам, які мають спадкову непереносимість лактози, дефіцит лактази або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*Аспартам.* Лікарський засіб містить аспартам, джерело фенілаланіну. Він є шкідливим для людей, які страждають на фенілкетонурію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

## Вагітність

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження дії оланзапіну на вагітних. Пацієнтки під час лікування оланзапіном повинні повідомити свого лікаря про вагітність або намір завагітніти. Оскільки існуючий досвід лікування вагітних оланзапіном обмежений, оланзапін у період вагітності необхідно застосовувати тільки тоді, коли очікувані результати виправдовують можливий ризик для плода.

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

## Період годування груддю

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.

## Фертильність

Вплив на фертильність невідомий.

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

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

## ***Спосіб застосування та дози.***

### Дорослі.

**Шизофренія.** Рекомендована початкова доза оланзапіну становить 10 мг 1 раз на добу.

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

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

настрою, якщо є клінічна необхідність.

*Лікування шизофренії, маніакальних епізодів та попередження рецидивів біполярного розладу.* Щоденну дозу визначати на підставі клінічного статусу в діапазоні від 5 до 20 мг на добу. Збільшення рекомендованої початкової дози проводити з інтервалами не менше 24 годин лише після клінічного обстеження.

Оланзапін застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. При відміні препарату завершення терапії потрібно проводити поступово.

Оланзапін, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, слід помістити до рота, де вони швидко диспергуються у слині, і їх можна легко проковтнути. Видалити цілу таблетку з рота важко. Оскільки таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, крихкі, їх необхідно приймати одразу після розкриття блистера. Альтернативно їх можна диспергувати у склянці води або в іншому відповідному напої (апельсиновий сік, яблучний сік, молоко або кава) безпосередньо перед застосуванням.

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

#### Спеціальні групи населення

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

*Пацієнти з нирковою та/або печінковою недостатністю.* Таким пацієнтам можна призначати меншу початкову дозу (5 мг на добу). У разі 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.

*Курці.* Корекція дози залежно від наявності/відсутності звички до паління не потрібна. Метаболізм оланзапіну може бути індукований курінням. Рекомендується клінічний моніторинг, і при необхідності може бути розглянутий можливість збільшення дози оланзапіну.

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

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

#### ***Передозування.***

*Симптоми.* Дуже поширені (> 10 %): 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 зловласного синдрому, пригнічення дихання, аспірація, артеріальна гіпертензія або гіпотензія, серцева аритмія (< 2 % випадків передозування) та кардіопульмональний шок. Летальні наслідки відзначалися при гострому передозуванні на рівні 450 мг, але були й випадки виживання після гострого передозування після прийому 2 г оланзапіну перорально.

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

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

## ***Побічні реакції.***

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

Нижче підсумовано основні побічні реакції та їхня частота, визначені у ході клінічних досліджень та/або на основі постмаркетингового досвіду.

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\,000$  та  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10\,000$ ), частота невідома (частоту не можна встановити на основі наявних даних).

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* часто – еозинофілія, лейкопенія<sup>10</sup>, нейтропенія<sup>10</sup>; рідко – тромбоцитопенія<sup>11</sup>.

*З боку імунної системи:* нечасто – гіперчутливість<sup>11</sup>.

*З боку обміну речовин та розлади травлення:* дуже часто – збільшення маси тіла<sup>1</sup>; часто – підвищення рівня холестерину<sup>2,3</sup>, підвищення рівня глюкози<sup>4</sup>, підвищення рівня тригліцеридів<sup>2,5</sup>, глюкозурія, підвищення апетиту; нечасто – розвиток або загострення діабету, асоційованого з кетоацидозом або комою, включаючи летальні наслідки<sup>11</sup>; рідко – гіпотермія<sup>12</sup>.

*З боку нервової системи:* дуже часто – сонливість; часто – запаморочення, акатизія<sup>6</sup>, паркінсонізм<sup>6</sup>, дискінезія<sup>6</sup>; нечасто – епілептичні напади, що були в анамнезі або були наявні фактори ризику<sup>11</sup>, дистонія (включно з окулярним симптомом)<sup>11</sup>, пізня дискінезія<sup>11</sup>,

амнезія<sup>9</sup>, дизартрія, заїкання<sup>11</sup>, синдром неспокійних ніг<sup>11</sup>; рідко – злоякісний нейролептичний синдром<sup>12</sup>, синдром відміни<sup>7,12</sup>.

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

*З боку серцевої системи:* нечасто – брадикардія, пролонгація інтервалу QT<sub>c</sub>; рідко – вентрикулярна тахікардія/фібриляція, раптовий летальний наслідок<sup>11</sup>.

*З боку судинної системи:* дуже часто – ортостатична гіпотензія<sup>10</sup>; нечасто – тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен).

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – легкі, тимчасові антихолінергічні ефекти, включаючи запори та сухість у роті; нечасто – здуття живота<sup>9</sup>, гіперсекреція слини<sup>11</sup>; рідко – панкреатити<sup>11</sup>.

*З боку гепатобіліарної системи:* часто – транзиторні, асимптоматичні коливання рівнів печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), особливо на початку лікування; рідко – гепатити (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ушкодження печінки)<sup>11</sup>.

*З боку шкіри та її похідних:* часто – висипи; нечасто – реакції світлочутливості, алопеція; частота невідома – реакція на лікарський засіб з еозинофілією і загальними симптомами -DRESS.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної систем:* часто – артралгія<sup>9</sup>; рідко – рабдоміоліз<sup>11</sup>.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* нечасто – нетримання сечі, затримка сечі, утруднене сечовипускання<sup>11</sup>.

*Вагітність, післяродовий та перинатальний період:* частота невідома – синдром відміни у новонароджених.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* часто – еректильна дисфункція у чоловіків, зниження лібідо у жінок та чоловіків; нечасто – аменорея, збільшення грудей, галакторея у жінок, гінекомастія/збільшення грудей у чоловіків; рідко – пріапізм<sup>12</sup>.

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

*Діагностичні дослідження:* дуже часто – підвищення концентрації пролактину у плазмі<sup>8</sup>; часто – підвищення рівня алкалінфосфатази<sup>10</sup>, підвищення креатинфосфокінази<sup>11</sup>, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази<sup>10</sup>, підвищення рівня сечової кислоти<sup>10</sup>; нечасто – підвищення загального білірубину.

- <sup>1</sup> 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).
- <sup>2</sup> Середні підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерол, ЛПНЩ і тригліцериди) були більш значні у пацієнтів, у яких спочатку не спостерігалось ліпідної дисрегуляції.
- <sup>3</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,17$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 6,2$  ммоль/л). Дуже часто повідомляли про різке підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ( $\geq 5,17 - < 6,2$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 6,2$  ммоль/л).
- <sup>4</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,56$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 7$  ммоль/л). Дуже часто повідомляли про різке підвищення рівня глюкози натще з початкового рівня ( $\geq 5,56 - < 7$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 7$  ммоль/л).
- <sup>5</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 1,69$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 2,26$  ммоль/л). Дуже часто повідомляли про різке підвищення рівня тригліцеридів натще з початкового рівня ( $\geq 1,69 - < 2,26$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 2,26$  ммоль/л).
- <sup>6</sup> Під час клінічних досліджень частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які отримують лікування оланзапіном, була вища, ніж у ході досліджень плацебо, але клінічно незначно. Частота виникнення паркінсонізму, акатизії і дистонії у пацієнтів, які отримують лікування оланзапіном, була нижча, ніж при застосуванні титрованих доз галоперидолу. Через відсутність інформації про наявність в анамнезі гострих або пізніх екстрапірамідальних рухових порушень не можна встановити, що оланзапін менше спричиняє пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідальні синдроми.
- <sup>7</sup> У випадку різкого припинення терапії оланзапіном повідомляли про гострі симптоми: підвищене потовиділення, безсоння, тремор, ажитацію, нудоту і блювання.
- <sup>8</sup> У ході клінічних досліджень (до 12 тижнів) визначено, що концентрація пролактину у плазмі крові перевищувала верхній ліміт норми у 30 % пацієнтів, які застосовували оланзапін. У більшості пацієнтів таке підвищення було помірним і залишалось у межах значень, у два рази нижчих від верхнього рівня норми.
- <sup>9</sup> Побічні реакції визначено в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.
- <sup>10</sup> Оцінка вимірних значень визначена в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

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

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

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

Побічні реакції в окремих популяціях. У 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 таким у групі плацебо. Дуже поширеними небажаними ефектами, пов'язаними із застосуванням оланзапіну, у даної групи пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалася пневмонія, підвищення температури тіла, летаргія, еритема, зорові галюцинації та нетримання сечі.

У ході клінічних досліджень серед пацієнтів з медикаментозно індукованим (агоніст допаміну) психозом, пов'язаним із хворобою Паркінсона, погіршення паркінсонівської симптоматики та галюцинації відзначалося 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 %; можливою причиною може бути підвищення рівня вальпроату у плазмі крові.

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

### Діти.

Оланзапін не показаний для лікування дітей та підлітків. Клінічних досліджень, які порівнювали застосування оланзапіну у підлітків та дорослих, не проводили.

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

Частоту побічних реакцій, зазначених нижче, визначають таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ).

### З боку обміну речовин та розлади травлення.

Дуже часто: збільшення маси тіла<sup>13</sup>, підвищення рівня тригліцеридів<sup>14</sup>, підвищення апетиту.

Часто: підвищення рівня холестерину<sup>15</sup>.

### З боку нервової системи.

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

### З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: сухість у роті.

### З боку гепатобіліарної системи.

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

### Дослідження.

Дуже часто: зниження рівня загального білірубіну, підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня пролактину у плазмі крові<sup>16</sup>.

<sup>13</sup> Після короткочасного лікування (середня тривалість становила 22 дні) збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$  спостерігалось дуже часто (40,6 % випадків),  $\geq 15\%$  спостерігалось часто (7,1 % випадків) та  $\geq 25\%$  (2,5 % випадків). Під час довготривалого лікування (не менше 24 тижнів) у 89,4 % пацієнтів спостерігалось збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$ , у 55,3 % - на  $\geq 15\%$  та у 29,1 % - на  $\geq 25\%$ .

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

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

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

### ***Термін придатності.***

3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання.

**Упаковка.**

По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери в картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Дженефарм СА/

Genepharm SA

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

18-й км Маратонос Аве, Палліні Аттікі, 15351, Греція/

18th km Marathonos Ave, Pallini Attiki, 15351, Greece