

І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОЛАФРЕН

(ZOLAFREN)

Склад:

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат; оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза (гіпромелоза), поліетиленгліколь (Макрогол) 400, барвник Yellow No.6 Al-Lake (E 110), титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), лактози моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 5 мг: таблетки бежевого кольору, вкриті оболонкою, двоопуклі, з розподільчою рисою з одного боку, діаметром 7 мм;

таблетки по 10 мг: таблетки бежевого кольору, вкриті оболонкою, двоопуклі, діаметром 7 мм.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом, який стабілізує настрій, із широким спектром фармакологічної дії, зумовленої 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 5-HT, так і до допамінових та холінергічних. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну 5-HT₂, 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, 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) за участю добровольців 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, менший рівень зв'язування зі стріарними D₂-рецепторами, ніж у інших чутливих до антипсихотиків та респіридону пацієнтів, який порівнянний з таким у пацієнтів, чутливих до клозапіну.

Клінічна ефективність.

У двох із двох плацебо-контрольованих і двох із трьох порівняльно-контрольованих досліджень з участю понад 2900 хворих на шизофренію з позитивними і негативними симптомами оланзапін показав статистично достовірне поліпшення стану пацієнтів.

У ході міжнародних подвійно сліпих порівняльних досліджень з участю 1484 пацієнтів із шизофренією, шизоафективністю та із спричиненими цими хворобами розладами різного ступеня, що пов'язані з депресивними симптомами (16,6 пункта за [шкалою Монтгомері — Асберга для оцінки депресії](#)), проспективний вторинний аналіз від початку до кінця оцінки змін настрою встановив 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. Ефективність оланзапіну була порівнянною з ефективністю галоперидолу у перерахунку 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.

У ході 12-місячного дослідження профілактики рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які досягли ремісії за допомогою оланзапіну і далі 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 у запобіганні рецидиву манії або рецидиву депресії.

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 %, літій 38,3 %; $p = 0,055$).

У ході 18-місячного дослідження під час супутнього лікування маніакальних або змішаних епізодів стан пацієнтів стабілізували за допомогою оланзапіну, як стабілізатор настрою застосовували літій або вальпроат. Не було встановлено статистично значущої переваги над монотерапією літієм або вальпроатом щодо відстрочення рецидивів біполярних розладів, визначених відповідно до синдромного (діагностичного) критерію.

Діти.

Досвід застосування підліткам (віком від 13 до 17 років) обмежений. Є дані досліджень щодо ефективності короткотривалого лікування шизофренії (6 тижнів) та манії, пов'язаної з біполярними розладами (3 тижні), з участю менш 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 стосовно довготривалого застосування обмежені.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Препарат добре всмоктується після перорального прийому, C_{max} його у плазмі крові досягається через 5–8 годин. На всмоктування оланзапіну прийом їжі не впливає. Абсолютна біодоступність оланзапіну при пероральному застосуванні порівняно із внутрішньовенним не встановлена.

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 α_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. Цитохроми P450-CYP1A2 і P450-CYP2D6 сприяють формуванню метаболітів N-дезметилу і 2-гідроксиметилу, які проявляли значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін, у ході досліджень на тваринах. Основна 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 був знижений (17,5 проти 18,2 л/год). Фармакокінетичні коливання, що спостерігалися у добровольців літнього віку, знаходяться у 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), а кліренс у плазмі був знижений (18,9 проти 27,3 л/год). Однак профіль безпеки оланзапіну (5–20 мг) був порівнянний у жінок (N = 467) 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 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, які палять.

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

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

Кліренс оланзапіну у плазмі нижчий у пацієнтів літнього віку порівняно з молодими, у жінок порівняно з чоловіками та у некурців порівняно з курцями. І все ж такі фактори, як вік, стать та паління, мало можуть впливати на кліренс оланзапіну у плазмі крові та період напіввиведення порівняно із відмінністю цих показників у різних осіб.

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, ймовірно, сприяють вищому середньому ефекту оланзапіну, що спостерігався у підлітків.

Клінічні характеристики.

Показання.

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

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

Оланзапін показаний для лікування маніакальних епізодів помірного та тяжкого ступеня.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до допоміжних компонентів лікарського засобу; відомий ризик закритокутової глаукоми.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводили тільки з участю дорослих.

Речовини, що потенційно впливають 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.

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.

Зменшення біодоступності.

Активоване вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50-60 % — його слід застосовувати за 2 години 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.

Вплив оланзапіну на інші лікарські засоби.

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

Оланзапін не пригнічував основні ізоферменти CYP 450 (наприклад, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *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 (CYP 1A2) або діазепаму (CYP 3A4 та 2C19).

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).

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

Інтервал QTc.

Слід з обережністю призначати оланзапін з іншими препаратами, які можуть підвищувати інтервал QTc.

Інгібітори CYP 2D6. 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 відмінністю цих показників у різних осіб, тому зміни дозування зазвичай не рекомендовані.

Здатність оланзапіну взаємодіяти з іншими лікарськими засобами.

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

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

Іміпрамін. Разові дози оланзапіну не впливають на фармакокінетику іміпраміну або його активний метаболіт дезипрамін.

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 призначений для лікування психозів, пов'язаних з деменцією та/або порушенням поведінки, а також не рекомендується для застосування даним пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. У 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 підвищення летальності включають вік від 65 років, дисфагію, заспокоєння, недоїдання та зневоднення, легеневі стани (пневмонія, з аспірацією або без), 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 з плацебо (1,3 % проти 0,4 %). Усі пацієнти, які приймали оланзапін або плацебо і у яких спостерігалися цереброваскулярні побічні реакції, мали фактори ризику. Вік від 75 років та судинний/змішаний тип деменції були ідентифіковані як фактори ризику цереброваскулярних побічних реакцій при терапії оланзапіном. Ефективність оланзапіну не була встановлена у 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 застосовування найменшої ефективної дози антипаркінсонічних лікарських засобів (агоністів допаміну), а також застосовування 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, пов'язаний з антипсихотичними препаратами. Рідко повідомлялося про випадки НЗС при застосуванні оланзапіну. Клінічними проявами НЗС є гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярні пульс або зміна артеріального тиску, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищений рівень креатинінфосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Клінічний прояв НЗС або наявність гіпертермії без клінічного прояву НЗС потребує негайної відміни всіх антипсихотичних засобів, включаючи оланзапін.

Гіперглікемія і цукровий діабет. Нечасто повідомлялося про гіперглікемію та розвиток цукрового діабету або 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 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 оланзапін, повинні бути під наглядом стосовно проявів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). Пацієнтів з 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 надалі.

Антихолінергічна активність. У ході клінічних досліджень 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 спостерігалось транзиторне асимптоматичне підвищення рівня печінкових трансаміназ аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), особливо на

початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/чи АсАТ, ознаками та 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 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 ($\geq 0,01\%$ — $< 0,1\%$) 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 QTc. Однак, як і при лікуванні іншими антипсихотичними засобами, призначати оланзапін у комбінації з препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QTc, слід з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом пролонгації інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією чи гіпомagneзіємією.

Тромбоемболія. При лікуванні оланзапіном нечасто повідомлялося про випадки 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 запобіжних заходів.

Загальна дія на центральну нервову систему. Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно вживати додаткові запобіжні заходи при застосуванні оланзапіну разом з іншими препаратами центральної дії, включаючи вживання алкоголю.

Епілептичні напади. Оланзапін необхідно з обережністю застосовувати, якщо в анамнезі пацієнта є епілептичні напади, або за наявності факторів, що знижують поріг судомної готовності. Нечасто повідомлялося про випадки епілептичних нападів при лікуванні оланзапіном. У більшості цих випадків пацієнти мали в анамнезі епілептичні напади або ризик їх виникнення був підвищений.

Пізня дискінезія. У ході клінічних досліджень тривалістю 1 рік або менше при прийомі оланзапіну спостерігалось статистично значуще зниження частоти виникнення дискінезії, спричиненої лікуванням. Через зростаючий ризик розвитку пізньої дискінезії при тривалому прийомі антипсихотичних препаратів необхідне відповідне зниження дози або повна відміна препарату при появі у пацієнта ознак чи симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть погіршуватись або навіть з'являтися після припинення лікування.

Ортостатична гіпотензія. Нечасто повідомлялося про випадки ортостатичної гіпотензії у

пацієнтів літнього віку в 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 повідомлялося про випадки раптової серцевої смерті. Відповідно до ретроспективного обсерваційного когортного дослідження, ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, підвищувався майже вдвічі порівняно з пацієнтами, які не застосовували антипсихотики. Ризик при застосуванні оланзапіну відповідає такому при застосуванні атипівних антипсихотичних засобів, що були включені до об'єднаного аналізу.

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

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

Глюкоза. У 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 дизрегуляції 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. 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 надалі.

У ході клінічних досліджень, що тривали більше 12 тижнів, у пацієнтів, які приймали оланзапін, спостерігалось підвищення рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) 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 підвищення ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) 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 або граничного рівня до високого або змінився рівень ліпопротеїдів високої щільності з нормального або 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. Можливість спроб суїциду притаманна як пацієнтам із шизофренією, так і пацієнтам із біполярним розладом I типу, у зв'язку з чим потрібно ретельно спостерігати за пацієнтами, які мають високий ризик суїциду та отримують терапію оланзапіном. З метою зниження можливості передозування потрібно виписувати оланзапін у таблетках малими кількостями, достатніми для забезпечення належного лікувального ефекту.

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

Монотерапія оланзапіном дорослих. Під час аналізу 13 плацебо-контрольованих клінічних досліджень було виявлено, що у пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось в середньому підвищення маси тіла на 2,6 кг порівняно з 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 відбулося у 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 відбулося у 0,4 % пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном протягом не менш ніж 48 тижнів.

Дисфагія. Порушення езофагальної моторики та задишка були асоційовані з прийомом антипсихотичних засобів. Аспіраційна пневмонія була частою причиною захворюваності та летальності 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 застосуванням антипсихотиків. 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 вимагали 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 %, яка значущо перевищувала таку у пацієнтів 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 був вищий у групі, яка отримувала оланзапін, порівняно з плацебо (13 % порівняно з 7 %). У пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією, які отримують оланзапін, вищий рівень летальності порівняно з групою плацебо. Оланзапін не показаний для лікування пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією. Оланзапін не застосовувався в достатній кількості випадків пацієнтам з нещодавнім інфарктом міокарда або нестабільним серцевим захворюванням. Пацієнти з вищевказаними діагнозами були виключені з премаркетингових клінічних досліджень. Слід з обережністю застосовувати оланзапін для лікування пацієнтів із серцевими захворюваннями через ризик виникнення ортостатичної гіпотензії.

Лабораторні дослідження. Рекомендується контролювати глюкозу натще та ліпідний профіль на початку лікування та періодично під час лікування.

Гіперпролактинемія. Як і інші засоби з 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. «Токсикологічні дослідження на тваринах» нижче), гематологічні параметри оцінювались з особливою уважністю у премаркетингових дослідженнях оланзапіну. У цих дослідженнях не було виявлено ризику виникнення клінічно значущої нейтропенії, пов'язаної з лікуванням оланзапіном.

Постмаркетингові звіти.

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

Токсикологічні дослідження на тваринах.

Під час досліджень оланзапіну на тваринах основними гематологічними порушеннями були оборотна периферична цитопенія в окремих особин собак при дозуванні 10 мг/кг (у 17 разів більше за максимальну рекомендовану денну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м² поверхні тіла), дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів у мишей і лімфопенія у щурів. У кількох собак, які отримували дози 10 мг/кг, розвинулась оборотна нейтропенія та/або оборотна гемолітична анемія у період між 1 і 10 місяцями лікування.

Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів відзначалося 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 більше 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 більше за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м² поверхні тіла) протягом 6 або 12 місяців. Ніяких доказів цитотоксичності для кісткового мозку не було для жодного з вивчених видів. Клітини кісткового мозку були нормоцелюлярні або гіперцелюлярні, що свідчить про те, що зниження циркулюючих клітин крові було, ймовірно, пов'язано з периферичними (не пов'язаними з кістковим мозком) факторами.

Лікарський засіб Золафрен, таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг та по 10 мг, містять допоміжну речовину – барвник Yellow No.6 Al-Lake (E 110), який може спричиняти алергічні реакції.

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 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.

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 проводили. Оскільки оланзапін може спричинити сонливість та запаморочення, пацієнтів слід попередити про небезпеку, пов'язану з експлуатацією механізмів, у т. ч. автотранспортних засобів.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

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

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

Профілактика повторних нападів у пацієнтів з біполярними розладами. Рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу. Пацієнти з біполярними розладами, які отримували оланзапін для лікування маніакальних епізодів, продовжують отримувати оланзапін у тому ж дозуванні і для профілактики повторних нападів. За умови розвитку нового маніакального, депресивного або змішаного епізоду лікування необхідно продовжувати (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.

Діти. Застосування оланзапіну дітям та підліткам 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.

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 при наявності клінічних показань.

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

Стать. Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

Пацієнти, які палять. Корекція дози залежно від наявності/відсутності звички до паління не потрібна.

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

Пацієнтам з комбінацією факторів, що знижують метаболізм оланзапіну, слід спочатку призначати найнижчу дозу (5 мг) та здійснювати моніторинг їхнього 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.

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 %): 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 злоякісного 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 ≥ 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, гамма-глутамілтрансферази, сечової кислоти, креатинфосфокінази та набряки.

У таблиці 1 підсумовано основні побічні реакції та їхня частота, визначені у ході клінічних досліджень та/або на основі постмаркетингового досвіду.

Частота класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq$

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

Таблиця 1.

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи			
	Еозинофілія Лейкопенія ¹⁰ Нейтропенія ¹⁰		Тромбоцитопенія ¹¹
З боку імунної системи			
		Гіперчутливість ¹¹	
З боку обміну речовин та розлади травлення			
Збільшення маси тіла ¹	Підвищення рівня холестерину ^{2,3} Підвищення рівня глюкози ⁴ Підвищення рівня тригліцеридів ^{2,5} , глюкозурія, підвищення апетиту	Розвиток або загострення діабету, асоційованого з кетоацидозом або комою, включаючи летальні наслідки ¹¹	Гіпотермія ¹²
З боку нервової системи			
Сонливість	Запаморочення, акатизія ⁶ , паркінсонізм ⁶ , дискінезія ⁶	Епілептичні напади, якщо вони були в анамнезі або були наявні фактори ризику ¹¹ , дистонія (включно з окулярним симптомом) ¹¹ , пізня дискінезія ¹¹ , амнезія ⁹ , дизартрія, синдром неспокійних ніг	Нейролептичний злоякісний синдром ¹² , синдром відміни ^{7,12}
З боку системи дихання, органів грудної клітки та медіастинальні порушення			
		Кровотеча з носа ⁹	
З боку серцевої системи			
		Брадикардія, пролонгація, інтервалу QT _c	Вентрикулярна тахікардія/фібриляція, раптовий летальний наслідок ¹¹
З боку судинної системи			
Ортостатична гіпотензія ¹⁰		Тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен)	
З боку шлунково-кишкового тракту			
	Легкі, тимчасові антихолінергічні ефекти, включаючи запори та сухість у роті	Здуття живота ⁹ Гіперсекреція слиновиділення	Панкреатити ¹¹
З боку гепатобіліарної системи			

	Транзиторні, асимптоматичні коливання рівнів печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), особливо на початку лікування, периферичні набряки		Гепатити (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ушкодження печінки) ¹¹
З боку шкіри та її похідних			
	Висипи	Реакції світлочутливості, алопеція	Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)
З боку скелетно-м'язової та сполучної систем			
	Артралгія ⁹		Рабдоміоліз ¹¹
З боку нирок та сечовидільної системи			
		Нетримання сечі, затримка сечі, утруднене сечовипускання ¹¹	
Вагітність, післяродовий та перинатальний період			
			Частота невідома: синдром відміни у новонароджених
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			
	Еректильна дисфункція у чоловіків, зниження лібідо у жінок та чоловіків	Аменорея; збільшення грудей; галакторея у жінок; гінекомастія/збільшення грудей у чоловіків	Пріапізм ¹²
Загальні розлади та особливості застосування			
	Астенія, підвищена втомлюваність, набряки, пірексія ¹⁰		
Діагностичні дослідження			
Підвищення концентрації пролактину у плазмі ⁸	Підвищення рівня лужної фосфатази ¹⁰ , креатинфосфокінази ¹ , гамма-глутаміл-трансферази ¹⁰ , сечової кислоти ¹⁰	Підвищення загального білірубину	

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) були більш значні у пацієнтів, у яких спочатку не спостерігалось ліпідної дизрегуляції.

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 ході досліджень 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 екстрапірамідальних рухових порушень не можна встановити, що оланзапін менше спричиняє пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідальні синдроми.

⁷ У разі 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 верхню межу норми у 30 % пацієнтів, які застосовували оланзапін. У більшості пацієнтів таке підвищення було помірним і залишалося в межах значень, у два рази нижчих від верхньої межі норми.

⁹ Побічні реакції, що були виявлені у клінічних дослідженнях, згідно з інтегрованою базою даних щодо оланзапіну.

¹⁰ Оцінка визначених у клінічних дослідженнях значень згідно з інтегрованою базою даних щодо оланзапіну.

¹¹ Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у спонтанних постмаркетингових звітах, встановлена на основі інтегрованої бази даних щодо оланзапіну.

¹² Частота побічних реакцій, про які повідомлялося у спонтанних постмаркетингових звітах, оцінена з використанням довірчого інтервалу в верхній межі норми (95 %) на основі інтегрованої бази даних щодо 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 групою 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 %; 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 спостерігалось 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. Клінічних досліджень, які порівнювали застосування оланзапіну у підлітків та дорослих, не проводили.

Нижче подано побічні реакції, що зустрічались частіше у підлітків (віком від 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.

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

З боку обміну речовин.

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

Часто: підвищення рівня холестерину¹⁵.

З боку нервової системи.

Дуже часто: сонливість (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 гамма-глутамілтрансферази, підвищення рівня пролактину у плазмі крові¹⁶.

¹³ 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 $\geq 25\%$ спостерігалось нечасто (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 $\geq 25\%$.

¹⁴ Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ($< 1,016$ ммоль/л), який підвищувався до високого ($\geq 1,467$ ммоль/л). Дуже часто повідомлялося про 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 у плазмі крові.

Інші побічні реакції, що спостерігалися в ході клінічних досліджень перорального застосування оланзапіну.

Порушення з боку нервової системи: нечасто ($\geq 0,1\%$) – атаксія, дизартрія.

Дуже рідко повідомлялося про синдром відміни (включаючи діарею, нудоту, блювання).

Із постмаркетингового досвіду відомо про нижчезазначені побічні явища.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко ($< 0,01\%$) – жовтяниця.

З боку шкіри та її похідних: рідко ($< 0,1\%$ і $> 0,01\%$) – висипання.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи: дуже рідко ($< 0,01\%$) – анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк ($< 0,01\%$), кропив'янку або свербіж.

Інші основні небажані явища, характерні для пацієнтів з біполярною манією, які отримують оланзапін у комбінації з літієм чи вальпроатом.

Дуже часто повідомлялося про тремор ($> 10\%$). Про порушення мовлення повідомлялося часто ($> 1\%$ та $< 10\%$).

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

Дуже часто повідомлялося про галюцинації ($> 10\%$).

Інші основні небажані явища, характерні для пацієнтів літнього віку з психозом на тлі деменції.

Дуже часто повідомлялося про порушення ходи ($> 10\%$).

Термін придатності. 3 роки.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Адамед Фарма», Польща.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Марш. Дж. Пілсудського 5, 95-200, Паб'яніце, Польща.