

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АДАЖИО®

(ADAGIO)

## Склад:

діюча речовина: оланзапін;

1 таблетка містить оланзапіну 2,5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; гідроксипропілцелюлоза; кросповідон; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат;

плівкова оболонка: гіпромелоза, Опадрай жовтий 03B220084 (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк, макрогол, заліза оксид жовтий(E 172)), віск карнаубський: бджолиний (60:40).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до жовтого кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

## Фармакологічні властивості.

### Фармакодинаміка.

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом, який стабілізує настрій, демонструє широкий фармакологічний профіль щодо кількох рецепторних систем. У доклінічних дослідженнях оланзапін виявив афінність до ряду рецепторів ( $K_i$ ;  $< 100$  nM) серотоніну 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; допаміну D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; холінергічних мускаринових рецепторів M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>;  $\alpha_1$ -адренергічних, гістамінових H<sub>1</sub>-рецепторів. Дослідження поведінки тварин виявили 5HT, допаміновий і холінергічний антагонізм, що узгоджується з профілем зв'язування оланзапіну з відповідними рецепторами. Оланзапін продемонстрував *in vitro* більшу афінність до рецепторів серотоніну 5HT<sub>2</sub>, ніж допаміну D<sub>2</sub>, і більшу активність 5HT<sub>2</sub>, ніж D<sub>2</sub> *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

доза, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів. На відміну від деяких інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники під час проведення анкіолітичного тесту.

У здорових добровольців при одноразовому прийомі пероральної дози 10 мг оланзапіну у ході позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) оланзапін мав більший рівень зв'язування з рецепторами 5-HT<sub>2A</sub>, ніж з допаміновими рецепторами D<sub>2</sub>. Крім того, у результаті аналізу зображень, отриманих під час досліджень хворих на шизофренію методом однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), з'ясувалося, що у пацієнтів, чутливих до оланзапіну, менший рівень зв'язування зі стріарними D<sub>2</sub>-рецепторами, ніж у інших чутливих до антипсихотиків та рисперидону пацієнтів, який порівняний з таким у пацієнтів, чутливих до клозапіну.

Клінічна ефективність. У двох із двох плацебоконтрольованих 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, шизоафективною та із спричиненими цими хворобами розладами різного ступеня, що пов'язані з депресивними симптомами (16,6 пункта за шкалою оцінки депресії Монтгомері — Асберга), [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 порівняною 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 щодо попередження рецидивів манії і депресії.

У ході наступного 12-місячного дослідження попередження рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, які досягли ремісії у результаті супутнього лікування оланзапіном та літієм і були рандомізовані у групи прийому оланзапіну або літію окремо, оланзапін статистично не поступався літію 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  $\alpha_1$ -кислотним 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, — 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 з порушенням функції печінки. Невелике дослідження впливу порушеної функції печінки за участю 6 пацієнтів з клінічно значущим цирозом (клас А (n = 5) та В (n = 1) за класифікацією Чайлда — П'ю) виявило незначний вплив на фармакокінетику перорально введеного оланзапіну (в дозах 2,5–7,5 мг). У пацієнтів з легкою та помірною дисфункцією печінки дещо збільшений системний кліренс та коротший період

напіввиведення порівняно з пацієнтами без порушення функції печінки ( $n = 3$ ). В групі пацієнтів з цирозом печінки було більше курців (4/6; 67 %), ніж в групі пацієнтів, які не мали порушення функції печінки (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), 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 будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Відомий ризик закритокутової глаукоми.

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

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводили тільки за 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, що може призвести до зниження концентрації оланзапіну. Відзначалось лише легке або помірне зростання кліренсу оланзапіну. Його клінічні наслідки, ймовірно, обмежені, але рекомендується проводити клінічний моніторинг і за необхідності збільшувати дозу 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 нижчу початкову дозу оланзапіну. Слід розглянути можливість зниження дози оланзапіну, якщо передбачається лікування інгібітором CYP1A2.

Зменшення біодоступності. Активоване вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50–60 %, його слід застосовувати щонайменше за 2 години до прийому або через 2 години після прийому оланзапіну.

Флуоксетин (інгібітор CYP2D6), одноразовий прийом антацидів (алюмінію, магнію) або циметидину, істотно не впливали на фармакокінетику оланзапіну.

Можливий вплив оланзапіну на дію інших лікарських засобів. Оланзапін може проявляти антагонізм до ефектів прямих та непрямих агоністів допаміну.

Оланзапін не пригнічував більшість ізоферментів CYP450 (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 при призначенні оланзапіну 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 центральної нервової системи. Пацієнтам, які вживають алкоголь або отримують препарати, що можуть спричинити депресію центральної нервової системи, слід дотримуватись обережності.

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 подовжувати інтервал 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 стану пацієнтів.

*Психоз, пов'язаний з деменцією та/або розладами поведінки.* Оланзапін не призначений для лікування психозів, пов'язаних з деменцією та/або порушенням поведінки, а також не рекомендується для застосування таким пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. У ході плацебоконтрольованих клінічних досліджень (тривалістю 6–12 тижнів) з участю пацієнтів літнього віку (середній вік 78 років), які страждали на психози, пов'язані з деменцією та/або порушенням поведінки, кількість летальних випадків була у 2 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно з плацебо (3,5 % проти 1,5 % відповідно). Висока летальність не була пов'язана з величиною застосовуваних доз оланзапіну (середня добова доза становила 4,4 мг) або з тривалістю лікування. Фактори ризику підвищення летальності включають вік від 65 років, дисфагію, седацію, недоїдання та зневоднення, наявність патології легенів (наприклад, пневмонії з аспірацією або без неї), 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, транзиторні ішемічні атаки), 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 цих досліджень.

*Хвороба Паркінсона.* Не рекомендовано застосування оланзапіну в терапії психозів, асоційованих з агоністами допаміну. Не рекомендоване супутнє застосування оланзапіну і протипаркінсонічних лікарських засобів пацієнтам із хворобою Паркінсона та деменцією. У ході клінічних досліджень дуже часто спостерігалася погіршення симптоматики хвороби Паркінсона та галюцинацій, частіше, ніж при прийомі плацебо; при психотичних симптомах терапія оланзапіном не була більш ефективною порівняно із застосуванням плацебо. З самого початку цих досліджень від пацієнтів вимагалася 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 злякисний синдром.* Нейролептичний злякисний синдром (НЗС) — це потенційно летальний симптомокомплекс, пов'язаний з антипсихотичними препаратами. Рідко повідомлялося про випадки НЗС, пов'язані із застосуванням оланзапіну. Клінічними проявами НЗС є гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярний пульс або зміна артеріального тиску, тахікардія, підвищене потовиділення і 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/або розвиток цукрового діабету чи погіршення перебігу вже наявного цукрового діабету, асоційованого з кетоацидозом або діабетичною комою, а також про летальні випадки. Іноді повідомлялося про попереднє збільшення маси тіла, що могло бути фактором ризику.

Рекомендовано проводити відповідний клінічний моніторинг стану пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів з факторами ризику розвитку цукрового діабету, зокрема вимірювати рівень глюкози в крові на початку лікування, через 12 тижнів, а також щорічно надалі. Пацієнти, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, повинні бути під наглядом для виявлення симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). У пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів з факторами ризику розвитку діабету необхідно регулярно перевіряти рівень глюкози. Слід регулярно контролювати масу тіла, наприклад на початку лікування, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів, а також 1 раз на квартал надалі.

*Антихолінергічна активність.* В той час як оланзапін продемонстрував антихолінергічну активність *in vitro*, досвід клінічних досліджень виявив низьку частоту антихолінергічних явищ. Однак через обмеження клінічного досвіду щодо застосування оланзапіну пацієнтам із супутніми захворюваннями слід обережно призначати препарат пацієнтам із гіпертрофією передміхурової залози, паралітичною кишковою непрохідністю або станами, пов'язаними з цими захворюваннями.

*Функція печінки.* При застосуванні оланзапіну часто спостерігалось транзиторне асимптоматичне підвищення рівня печінкових амінотрансфераз, аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), особливо на початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/чи АсАТ, симптомами порушення діяльності печінки, станами, пов'язаними з печінковою недостатністю, а також пацієнтам, які приймають потенційно гепатотоксичні препарати, оланзапін призначають з обережністю. У випадку діагностованого гепатиту (включаючи гепатоцелюлярні, холестатичні або змішані ушкодження печінки) лікування оланзапіном слід припинити.

*Нейтропенія.* Оланзапін необхідно призначати з обережністю при низькому рівні лейкоцитів та/або нейтрофілів з будь-якої причини пацієнтам, які отримують лікування препаратами, що можуть спричиняти нейтропенію, пацієнтам, які мають в анамнезі медикаментозне пригнічення / токсичне ураження кісткового мозку, пацієнтам із пригніченням кісткового мозку, спричиненим супутніми захворюваннями, опроміненням або хіміотерапією, пацієнтам із гіпереозинофілією або з мієлопроліферативним захворюванням. При сумісному застосуванні оланзапіну і вальпроату часто повідомлялось про нейтропенію.

*Припинення терапії.* У разі різкого припинення терапії рідко ( $\geq 0,01$  % та  $< 0,1$  %) виникали гострі симптоми, зокрема надмірне потовиділення, безсоння, тремор, роздратованість, нудота або блювання.

*QT-інтервал.* У дослідженнях із залученням пацієнтів, які отримували оланзапін, нечасто (0,1–1 %) відзначалася клінічно значуща пролонгація інтервалу QTс (корекція QT за формулою

Фредеріка [QTcF]  $\geq 500$  мс у будь-який час після ізолині у пацієнтів з ізолинією QTcF  $< 500$  мс), але не спостерігалось значної різниці пов'язаних серцевих реакцій порівняно з плацебо. Однак, як і у випадках з іншими антипсихотичними засобами, слід обережно призначати оланзапін із препаратами, що подовжують інтервал QTc, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам з уродженим синдромом подовження QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією або гіпомагніємією.

*Тромбоемболія.* При лікуванні оланзапіном нечасто повідомлялося про випадки розвитку венозної тромбоемболії ( $\geq 0,1\%$  —  $< 1\%$ ). Причинно-наслідкового зв'язку між лікуванням оланзапіном і розвитком венозної тромбоемболії не встановлено. Однак, беручи до уваги те, що у пацієнтів із шизофренією часто розвивається схильність до тромбоемболії, потрібно враховувати усі можливі фактори ризику, наприклад іммобілізацію пацієнта, та вживати всіх необхідних запобіжних заходів.

*Загальна дія на центральну нервову систему (ЦНС).* Зважаючи на первинну дію оланзапіну на ЦНС, слід дотримуватись обережності при його прийомі у комбінації з іншими препаратами центральної дії та алкоголем. Оланзапін *in vitro* виявляє антагонізм до допаміну та може протидіяти ефектам прямих і непрямих агоністів допаміну.

*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 зростання ризику розвитку пізньої дискінезії при тривалому прийомі антипсихотичних препаратів необхідне відповідне зниження дози або повна відміна препарату при появі у пацієнта симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть погіршуватись або навіть з'являтися після припинення лікування.

*Ортостатична гіпотензія.* Нечасто повідомлялося про випадки ортостатичної гіпотензії у пацієнтів літнього віку в ході клінічних досліджень. Рекомендується періодичне вимірювання артеріального тиску пацієнтам віком від 65 років.

*Раптова серцева смерть.* У постмаркетингових дослідженнях оланзапіну повідомлялось про випадки раптової зупинки серця. За результатами ретроспективного обсерваційного когортного дослідження, ризик раптової зупинки серця у пацієнтів, які отримували оланзапін, був приблизно удвічі вищим, ніж у пацієнтів, які не приймали антипсихотичні засоби. У цьому дослідженні ризик застосування оланзапіну був порівняним з ризиком застосування атипсових антипсихотичних засобів, включених до зведеного аналізу.

*Допамінергічний антагонізм.* Оланзапін *in vitro* виявляє антагонізм до допаміну і 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 і плацебо була більшою у пацієнтів із симптомами дисрегуляції глюкози в анамнезі (включаючи пацієнтів з

цукровим діабетом або пацієнтів із проявами гіперглікемії). У цих пацієнтів спостерігалось значне підвищення HbA1c порівняно з групою плацебо.

Відсоткове співвідношення пацієнтів, у яких змінився рівень глюкози з нормального або граничного до високого, постійно збільшувалося.

В аналізах пацієнтів, які пройшли 9-12-місячну терапію оланзапіном, підвищений рівень глюкози у крові знижувався через 6 місяців.

*Зміни рівня ліпідів.* Небажані зміни рівня ліпідів можуть спостерігатися у пацієнтів, які лікуються оланзапіном. Зміни рівня ліпідів слід лікувати належним чином у пацієнтів із дисліпідемією та у пацієнтів із факторами ризику розвитку порушень обміну ліпідів. У пацієнтів, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи 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 і тригліцеридів порівняно з групою плацебо.

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

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

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

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

*Маса тіла.* Перед початком терапії оланзапіном слід враховувати потенційні наслідки підвищення маси тіла пацієнта. Пацієнти, які отримують лікування оланзапіном, повинні регулярно перевіряти масу тіла.

*Монотерапія оланзапіном дорослих.* Під час 13 плацебоконтрольованих клінічних досліджень було виявлено, що у пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось підвищення маси тіла в середньому на 2,6 кг порівняно із втратою маси тіла в середньому на 0,3 кг у групі плацебо при медіані застосування 6 тижнів; у 22,2 % пацієнтів із тих, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось підвищення маси тіла не менше ніж на 7 % маси на початку лікування порівняно з 3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування 8 тижнів; у 4,2 % пацієнтів спостерігалось збільшення маси тіла принаймні на 15 % маси на початку лікування порівняно з 0,3 % пацієнтів групи плацебо при медіані застосування 12 тижнів. Клінічно значуще збільшення маси тіла спостерігалось у всіх категорій пацієнтів за

ІМТ (індекс маси тіла). Припинення терапії через збільшення маси тіла потребували 0,2 % пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, порівняно з 0 % пацієнтів з групи плацебо.

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

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

*Регуляція температури тіла.* Порушення здатності тіла знижувати свою температуру спостерігалось у зв'язку із антипсихотиками. Рекомендовано зважати на цей факт, призначаючи оланзапін пацієнтам, у яких може підвищитися температура тіла, наприклад внаслідок посилених тренувань, перебування в умовах екстремальних температур, супутнє супутнього застосування засобів з антихолінергічною активністю або стану дегідратації.

*Застосування пацієнтам, які мають супутні захворювання.* Клінічний досвід застосування оланзапіну пацієнтам із певними захворюваннями обмежений. Оланзапін посилює *in vitro* афінність до мускаринових рецепторів. У ході премаркетингових клінічних досліджень оланзапіну його застосування було асоційоване із запорами, відчуттям сухості в роті, тахікардією та іншими побічними явищами, що, можливо, пов'язані з холінергічним антагонізмом. Подібні побічні реакції нечасто призводили до припинення терапії оланзапіном, але необхідно з обережністю застосовувати оланзапін пацієнтам із клінічно значущою гіпертрофією простати, вузькокутовою глаукомою, паралітичною непрохідністю кишечника в анамнезі або зі спорідненими станами, спричиненими холінергічним антагонізмом, які можуть погіршуватися у присутності оланзапіну. У ході 5 плацебоконтрольованих досліджень оланзапіну у пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією (n 1184), спостерігалися такі побічні реакції, пов'язані з терапією, із частотою виникнення не менше 2 % та зі значущо більш високою частотою виникнення порівняно з пацієнтами групи плацебо: падіння, сонливість, периферичні набряки, порушення ходи, нетримання сечі, летаргія, збільшення маси тіла, астенія, пірексія, пневмонія, відчуття сухості в роті та зорові галюцинації. Частота припинення терапії через побічні явища була вищою у групі, яка отримувала оланзапін, порівняно з плацебо (13 % порівняно з 7 % відповідно). У пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією, які отримують оланзапін, вищий рівень випадків смерті порівняно з групою плацебо. Оланзапін не показаний для лікування пацієнтів літнього віку із психозом, пов'язаним з деменцією. Оланзапін не застосовувався в достатній кількості випадків у пацієнтів з нещодавнім інфарктом міокарда або нестабільним серцевим захворюванням. Пацієнти з вищевказаними діагнозами були виключені з премаркетингових клінічних досліджень. Слід з обережністю застосовувати оланзапін для лікування пацієнтів із серцевими захворюваннями через ризик виникнення ортостатичної гіпотензії.

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

*Гіперпролактинемія.* Як і інші засоби із властивостями антагоністів допамінових рецепторів D2, оланзапін підвищує в крові рівні пролактину, і це підвищення зберігається при тривалому застосуванні. Гіперпролактинемія може пригнічувати гіпоталамічний гормон GnRH,

результатом чого є зниження секреції пітуїтарного гонадотропіну. Це, в свою чергу, може інгібувати репродуктивну функцію шляхом порушення гонадного сперматогенезу як у чоловіків, так і у жінок. Повідомляли 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 з прийомом інших психотропних компонентів, та лейкопенія, асоційована із прийомом оланзапіну (див. нижче «Токсикологічні дослідження на тваринах»), гематологічні параметри оцінювалися з особливою уважністю в премаркетингових дослідженнях оланзапіну. У премаркетинговій базі даних оланзапіну не було ознак ризику виникнення клінічно значущої нейтропенії, пов'язаної із лікуванням оланзапіном.

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

*Токсикологічні дослідження на тваринах.* Під час досліджень оланзапіну на тваринах основними гематологічними реакціями були оборотна периферична цитопенія в окремих особин собак при дозуванні 10 мг/кг (у 17 разів більша доза за максимальну рекомендовану денну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у  $\text{мг/м}^2$  поверхні тіла), дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів у мишей і лімфопенія у щурів. У кількох собак, які отримували дози 10 мг/кг, розвинулась оборотна нейтропенія та/або оборотна гемолітична анемія у період між 1-м і 10-м місяцями лікування. Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів відзначалося в мишей, що отримували дозу 10 мг/кг (дорівнює дворазовій максимальній рекомендованій щоденній пероральній дозі для людини при розрахунку дози у  $\text{мг/м}^2$  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 (в 11 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у  $\text{мг/м}^2$  поверхні тіла) протягом 3 місяців або 16 мг/кг (у 8 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у  $\text{мг/м}^2$  поверхні тіла) протягом 6 або 12 місяців. Ніяких доказів цитотоксичності для кісткового мозку не було для жодного з вивчених видів. Клітини кісткового мозку були нормоцелюлярні або гіперцелюлярні, що свідчить про те, що зниження кількості циркулюючих клітин крові було, ймовірно, пов'язано з периферичними (не пов'язаними з кістковим мозком) факторами.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносність деяких цукрів, потрібно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

*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 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.

### Грудне годування

При дослідженні здорових жінок, які годували грудьми, оланзапін було виявлено у грудному молоці. Середня концентрація у дитини (мг/кг) у рівноважному стані становила приблизно 1,8 % від дози оланзапіну, отриманої матір'ю (мг/кг).

Пацієнткам слід порадити не годувати дитину грудьми, якщо вони приймають оланзапін.

### Фертильність

Вплив на фертильність невідомий.

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

Досліджень щодо 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.* Початкова доза становить 15 мг на добу одноразово при монотерапії або 10 мг на добу при комбінованій терапії.

*Попередження рецидивів при біполярних розладах.* Рекомендована початкова доза становить 10 мг на добу. Пацієнтам, які вже отримують оланзапін для лікування маніакальних нападів, рекомендовано продовжувати терапію у тій самій дозі для попередження рецидивів. При появі нових маніакальних, змішаних або депресивних нападів лікування оланзапіном слід продовжувати (за необхідності коригуючи дозу) з призначенням додаткового лікування для корекції змін настрою за клінічними показаннями.

*Впродовж лікування шизофренії, маніакальних нападів і попередження рецидивів біполярних розладів* добову дозу можна коригувати відповідно до клінічного стану пацієнта у межах

5–20 мг/добу. Збільшення дози понад рекомендовану початкову дозу показане лише після відповідної повторної клінічної оцінки і повинно відбуватися з інтервалом не менше 24 годин.

Оланзапін застосовувати незалежно від прийому їжі, оскільки вживання їжі не впливає на

абсорбцію препарату. У разі відміни оланзапіну слід застосувати поступове зменшення дози.

*Пацієнти літнього віку.* За наявності відповідних клінічних факторів у пацієнтів віком від 65 років слід розглянути необхідність призначення нижчої початкової дози (5 мг/добу).

*Порушення функції нирок та/або печінки.* Таким пацієнтам доцільно призначити нижчу початкову дозу (5 мг). У випадках печінкової недостатності середньої тяжкості (цироз класу А або В за Чайлдом — П'ю) початкова доза має становити 5 мг. Збільшувати дозу потрібно з обережністю.

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

Паління може підсилювати метаболізм оланзапіну. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг та розглянути необхідність підвищення дози оланзапіну.

Меншу початкову дозу можна призначати пацієнтам за наявності комбінації факторів (жіноча стать, літній вік, відсутність звички до паління), які сприяють зниженню метаболізму оланзапіну. Підвищувати дозу таким пацієнтам, якщо це показано, потрібно поступово, з обережністю.

*Діти.* Оланзапін не рекомендований для лікування дітей та підлітків, оскільки даних щодо його безпечності та ефективності недостатньо. У короткотривалих дослідженнях у підлітків спостерігалось більш значне зростання маси тіла і зміни рівнів ліпідів та пролактину, ніж у дослідженнях у дорослих пацієнтів.

### ***Передозування.***

*Симптоми.* Дуже часто симптоми передозування (частота > 10 %) включали тахікардію, збудження/агресивність, дизартрію, різні екстрапірамідні симптоми і зниження ступеня свідомості від седації до коми.

Інші клінічно значущі наслідки передозування включали делірій, конвульсії, кому, зловиясний нейрорептичний синдром, пригнічення дихання, аспірацію, артеріальну гіпертензію або гіпотензію, серцеву аритмію (у < 2 % випадків передозування) і кардіопульмональний шок. Повідомлялося про летальні наслідки гострого передозування 450 мг, однак відомо про випадки виживання після гострого передозування внаслідок прийому приблизно 2 г оланзапіну перорально.

*Лікування.* Специфічного антидоту оланзапіну немає. Не рекомендується викликати блювання. Показані стандартні процедури для лікування передозування (включаючи промивання шлунка, застосування активованого вугілля). Одночасне застосування активованого вугілля знижувало біодоступність перорального оланзапіну на 50–60 %.

Рекомендується симптоматичне лікування і моніторинг функцій життєво важливих органів відповідно до клінічних проявів, включаючи лікування гіпотензії, судинного колапсу та підтримання дихальної функції. Не слід застосовувати епінефрин, допамін або інші симпатоміметичні засоби бета-агоністичної дії, оскільки бета-стимуляція може погіршити перебіг гіпотензії.

Необхідний кардіоваскулярний моніторинг для виявлення можливих аритмій. Ретельний медичний нагляд і моніторинг повинні продовжуватись до одужання пацієнта.

## Побічні реакції.

В ході клінічних досліджень найчастішими побічними реакціями (спостерігалися у  $\geq 1\%$  пацієнтів), пов'язаними із застосуванням оланзапіну, були такі: сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівнів пролактину, 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, стомлюваність, гіпертермія, артралгія, підвищення рівня лужної фосфатази, 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. У межах кожної групи за частотою побічні реакції подаються у порядку зменшення їх серйозності.

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 (не можна встановити на основі наявних даних).

Таблиця 1

| Дуже часто                                                                           | Часто                                                                                                                                                                        | Нечасто                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Рідко                                                                              | Частота невідома |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи                        |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                  |
|                                                                                      | Еозинофілія<br>Лейкопенія <sup>10</sup><br>Нейтропенія <sup>10</sup>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Тромбоцитопенія <sup>11</sup>                                                      |                  |
| Порушення з боку імунної системи                                                     |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                  |
|                                                                                      |                                                                                                                                                                              | Гіперчутливість <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                    |                  |
| Порушення з боку обміну речовин та розлади травлення                                 |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                  |
| Збільшення маси тіла <sup>1</sup>                                                    | Підвищення рівня холестерину <sup>2,3</sup><br>Підвищення рівня глюкози <sup>4</sup><br>Підвищення рівня тригліцеридів <sup>2,5</sup> ,<br>глюкозурія,<br>підвищення апетиту | Розвиток або загострення діабету, асоційованого з кетоацидозом або комою, включаючи летальні наслідки <sup>11</sup>                                                                                                                                                                                           | Гіпотермія <sup>12</sup>                                                           |                  |
| Порушення з боку нервової системи                                                    |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                  |
| Сонливість                                                                           | Запаморочення, акатизія <sup>6</sup> , паркінсонізм <sup>6</sup> , дискінезія <sup>6</sup>                                                                                   | Епілептичні напади (в більшості випадків, якщо вони були в анамнезі або були наявні фактори ризику) <sup>11</sup> , дистонія (включно з окулогірним кризом) <sup>11</sup> , пізня дискінезія <sup>11</sup> , амнезія <sup>9</sup> , дизартрія, заїкання <sup>11</sup> , синдром неспокійних ніг <sup>11</sup> | Нейролептичний зловикісний синдром <sup>12</sup> , синдром відміни <sup>7,12</sup> |                  |
| Порушення з боку системи дихання, органів грудної клітки та медіастинальні порушення |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                  |
|                                                                                      |                                                                                                                                                                              | Кровотеча з носа <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                    |                  |
| Порушення з боку серцевої системи                                                    |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |                  |

|                                                           |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                                                                                                                 | Брадикардія, пролонгація, інтервалу QT <sub>c</sub>                                                           | Вентрикулярна тахікардія/ фібриляція, раптова смерть <sup>11</sup>                              |                                                                         |
| Порушення з боку судинної системи                         |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
| Ортостатична гіпотензія <sup>10</sup>                     |                                                                                                                 | Тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен)                                   |                                                                                                 |                                                                         |
| Порушення з боку шлунково-кишкового тракту                |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           | Легкі, транзиторні антихолінергічні ефекти, включаючи запори та сухість у роті                                  | Здуття живота <sup>9</sup><br>Гіперсалівація <sup>11</sup>                                                    | Панкреатит <sup>11</sup>                                                                        |                                                                         |
| Порушення з боку гепатобіліарної системи                  |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           | Транзиторні, асимптоматичні підйоми рівнів печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), особливо на початку лікування |                                                                                                               | Гепатити (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ушкодження печінки) <sup>11</sup> |                                                                         |
| Порушення з боку шкіри та її похідних                     |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           | Висипи                                                                                                          | Реакції світлочутливості, алопеція                                                                            |                                                                                                 | Медикамен-тозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) |
| Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної систем    |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           | Артралгія <sup>9</sup>                                                                                          |                                                                                                               | Рабдоміоліз <sup>11</sup>                                                                       |                                                                         |
| Порушення з боку нирок та сечовидільної системи           |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           |                                                                                                                 | Нетримання сечі, затримка сечі, утруднене сечовипускання <sup>11</sup>                                        |                                                                                                 |                                                                         |
| Вагітність, післяродовий та перинатальний період          |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 | Синдром відміни у новонароджених                                        |
| Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           | Еректильна дисфункція у чоловіків, зниження лібідо у жінок та чоловіків                                         | Аменорея; збільшення молочних залоз; галакторея у жінок; гінекомастія / збільшення молочних залоз у чоловіків | Пріапізм <sup>12</sup>                                                                          |                                                                         |
| Загальні розлади та порушення у місці введення            |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
|                                                           | Астенія, підвищена втомлюваність, набряки, пірексія <sup>10</sup>                                               |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |
| Дослідження                                               |                                                                                                                 |                                                                                                               |                                                                                                 |                                                                         |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| Підвищення концентрації пролактину у плазмі <sup>8</sup> | Підвищення рівня лужної фосфатази <sup>10</sup> , підвищення рівня креатинфосфокінази <sup>11</sup> , підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази <sup>10</sup> , підвищення рівня сечової кислоти <sup>10</sup> | Підвищення загального білірубину |  |  |  |  |  |  |
|                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |                                  |  |  |  |  |  |  |

<sup>1</sup> Клінічно значуще збільшення маси тіла спостерігалось в усіх категоріях 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> Середнє підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерин, ЛПНГ [ліпопротеїни низької густини] і тригліцериди) було більш значне 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 повідомлялося про різке підвищення рівня загального холестерину 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 повідомлялося 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 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).

<sup>6</sup> Під час клінічних досліджень частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, була кількісно вища, але статистично значимо від плацебо не відрізнялась. 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 рідше спричиняє пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідальні синдроми.

<sup>7</sup> У разі різкого припинення терапії оланзапіном повідомлялося про гострі симптоми: підвищене потовиділення, безсоння, тремор, тривожність, нудоту і блювання.

<sup>8</sup> 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 залишалось в межах значень, у два рази нижчих від верхньої межі норми.

<sup>9</sup> Побічні реакції, що були виявлені у клінічних дослідженнях, згідно з інтегрованою базою

даних щодо оланзапіну.

<sup>10</sup> Оцінка визначених у клінічних дослідженнях значень згідно з інтегрованою базою даних щодо оланзапіну.

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

<sup>12</sup> 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 збільшення маси тіла, зміни рівня глюкози, загального холестерину / ЛПНГ / ЛПВГ [ліпопротеїни високої густини] 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 підвищеною частотою летальних випадків та цереброваскулярних побічних реакцій порівняно з групою плацебо. Дуже поширеними небажаними ефектами, пов'язаними із застосуванням оланзапіну, у цієї групи пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалися пневмонія, підвищення температури тіла, млявість, 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 галюцинацій 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 ( $\geq 10$  %) тремор, сухість у роті, збільшення маси тіла, підвищення апетиту. Також повідомлялося про порушення мовлення. Під час терапії оланзапіном у комбінації з літієм або дивалпроексом, в межах нетривалого курсу лікування (до 6 тижнів), у 17,4 % пацієнтів спостерігалася збільшення маси тіла  $\geq 7$  % у порівнянні з вихідною. Довготривала терапія оланзапіном (до 12 тижнів) з метою попередження рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами призводила до збільшення маси тіла  $\geq 7$  % у порівнянні з вихідною у 39,9 % пацієнтів.

## *Діти*

Оланзапін не показаний для лікування дітей та підлітків. Хоча клінічні дослідження, які б порівнювали застосування оланзапіну у підлітків та дорослих, не проводились, дані, отримані в ході досліджень у підлітків, були порівнянними з результатами досліджень у дорослих.

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 ( $\geq 7\%$ ) 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.

У межах кожної групи за частотою побічних реакцій подаються у порядку зменшення їх серйозності. Частоту побічних реакцій, зазначених нижче, визначають таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ).

#### Порушення 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>.

#### Порушення з боку нервової системи.

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

#### Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: сухість у роті.

#### Порушення 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 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). 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).

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

#### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це

дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакції та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**Термін придатності.** 2 роки.

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

**Умови зберігання.** Не потребує особливих умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «Фармак».

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

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