

## **Склад**

*діюча речовина:* оланзапін;

1 таблетка містить 10 мг або 20 мг оланзапіну;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), кросповідон, аспартам (Е 951), ароматизатор апельсиновий, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат.

## **Лікарська форма**

Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 10 мг: жовті, пласкі, круглі таблетки, з одного боку – гравіювання «10», діаметром 8 мм, без видимих вкраплень або включень;

таблетки по 20 мг: жовті, пласкі, круглі таблетки, з одного боку – гравіювання «20», діаметром 10 мм, без видимих вкраплень або включень.

## **Фармакотерапевтична група**

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом, також він стабілізує настрій, має спектр фармакологічної дії, зумовленої впливом на різні рецептори.

У доклінічних дослідженнях виявлено зв'язування оланзапіну зі серотоніновими рецепторами 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, допаміновими рецепторами D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, мускариновими рецепторами M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, адренергічним рецептором  $\alpha$ <sub>1</sub> і гістаміновим H<sub>1</sub>-рецептором. У процесі досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів 5HT, так і до допамінових і холінергічних рецепторів. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну 5HT<sub>2</sub>, ніж з рецепторами допаміну D<sub>2</sub>, 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 інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники при проведенні анксиолітичного тесту.

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

### *Клінічна ефективність*

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

У процесі міжнародних подвійних сліпих порівняльних досліджень з участю 1484 хворих на шизофренію, шизоафективність та з асоційованими з цими хворобами розладами з різним ступенем порушень, що пов'язані з депресивними симптомами (16,6 пункта за шкалою Монтгомері-Асберга для оцінки депресії), проспективне вторинне дослідження від початку до кінця оцінки змін настрою дало змогу встановити 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 вальпроатом натрію. Оланзапін також показав порівнянну ефективність результатів з галоперидолом у перерахуванні на частку пацієнтів зі симптоматичною стадією ремісії, починаючи з манії та депресії на 6 і 12 тижнях лікування. У процесі дослідження під час супутнього лікування літєм або вальпроатом протягом 2 тижнів з додаванням оланзапіну в дозі 10 мг встановлено значне зниження симптомів манії порівняно з таким при монотерапії літєм або вальпроатом після 6 тижнів лікування.

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

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

### *Діти*

Досвід застосування лікарського засобу підліткам (віком від 13 до 17 років) обмежений відповідно до отриманих даних щодо ефективності короткотривалого лікування шизофренії (6 тижнів) та манії, пов'язаної з біполярними розладами (3 тижні), за участі менш ніж 200 підлітків. Початкова доза оланзапіну становила 2,5 мг та досягала 20 мг на добу. Під час лікування оланзапіном маса тіла у підлітків значно збільшилася порівняно з дорослими. У підлітків спостерігалось підвищення рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів та пролактину порівняно з дорослими (див. розділи 4.4 та 4.8). Дані щодо підтримання ефекту лікування та довготривалих досліджень, одержані з відкритих неконтрольованих клінічних досліджень, обмежені (див. розділи 4.4 та 4.8).

### *Фармакокінетика.*

Оланзапін у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, біоеквівалентний щодо оланзапіну у формі таблеток, вкритих оболонкою, які демонструють схожу швидкість та ступінь абсорбції. Оланзапін у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, може застосовуватися як альтернатива

оланзапіну у формі таблеток, вкритих оболонкою.

### *Абсорбція*

Препарат добре всмоктується після перорального прийому, його максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) у плазмі крові досягається через 5-8 годин. Вживання їжі не впливає на всмоктування оланзапіну. Абсолютна біодоступність пероральної форми прийому оланзапіну порівняно з внутрішньовенною не встановлена.

### *Розподіл*

Рівень зв'язування оланзапіну з протеїнами плазми крові становив приблизно 93 % для концентрації у межах від 7 до 1000 нг/мл. Оланзапін зв'язується переважно з альбуміном і  $\alpha$ 1-кислим глікопротеїном.

### *Біотрансформація*

Оланзапін метаболізується у печінці шляхом кон'югації та 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 проявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін, у процесі досліджень на тваринах. Переважаюча фармакологічна активність зумовлена первинним оланзапіном.

### *Виведення*

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

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

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

### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

У пацієнтів з нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 10 мл/хв) порівняно зі здоровими добровольцями не було істотної різниці 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 наявні в сечі, головним чином у вигляді метаболітів.

#### *Пацієнти, які палять*

У пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого ступеня, які палять, середній період напіввиведення був триваліший (39,3 години), а кліренс у плазмі крові 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 крові був знижений (18,6 проти 27,7 л/год).

Кліренс оланзапіну у плазмі крові нижчий у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами, у жінок порівняно з чоловіками та у некурців порівняно з курцями. І все ж значення впливу таких факторів як вік, стать та паління мало можуть впливати на кліренс оланзапіну у плазмі крові та період напіввиведення порівняно з загальною мінливістю між індивідуумами.

У процесі досліджень з участю пацієнтів-європейців, пацієнтів японської та китайської національностей відмінностей у фармакокінетиці оланзапіну не виявлено.

#### *Підлітки і дорослі*

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

### **Показання**

Оланзапін показаний для лікування шизофренії.

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

Оланзапін показаний для лікування маніакальних епізодів помірного та важкого ступеня.

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

## **Протипоказання**

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

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

### Діти

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

### Взаємодії, що мають потенційний вплив на оланзапін

Оскільки оланзапін метаболізується ізоферментом CYP1A2, речовини, які специфічно індуються 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 площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) оланзапіну становить 52 % та 108 % відповідно. Для пацієнтів, які застосовують флуоксамін або будь-які інші інгібітори CYP1A2, наприклад ципрофлоксацин, потрібно призначати знижені дози оланзапіну. Необхідно розглянути можливість зниження дози оланзапіну, якщо ініційоване лікування інгібітором CYP1A2.

## Зменшення біодоступності

Застосування активованого вугілля знижувало пероральну біодоступність прийнятого оланзапіну на 50-60 %, тому його слід застосовувати протягом 2 годин до прийому або через 2 години після прийому оланзапіну.

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

## Можливий вплив оланзапіну на інші лікарські засоби

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

Оланзапін не пригнічував основні ізоферменти 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: трициклічні антидепресанти (головним чином представлені ізоферментом CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофілін (CYP 1A2) або діазепам (CYP 3A4 та 2C19).

Не було зафіксовано взаємодії оланзапіну з літієм або біпериденом.

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

## Загальна активність щодо центральної нервової системи (ЦНС)

З обережністю слід застосовувати оланзапін пацієнтам, які приймають етанол або лікарські засоби, що можуть спричинити пригнічення 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 з відомим ризиком підвищення інтервалу QTc.

*Інгібітори CYP 2D6.* Флуоксетин (60 мг на один прийом або 60 мг щоденно протягом 8 днів) спричиняє середнє зростання  $C_{max}$  оланзапіну на 16 % та середнє зниження кліренсу оланзапіну на 16 %. Значення впливу цих факторів мале порівняно з загальною мінливістю між індивідуумами, тому зміни дозування зазвичай не рекомендовані.

## Потенційна здатність оланзапіну взаємодіяти з іншими лікарськими засобами

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

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

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

### **Особливості щодо застосування**

#### *Психоз та (або) розлади поведінки, пов'язані з деменцією*

Оланзапін не рекомендується застосовувати пацієнтам зі симптомами психозу та/або порушеннями поведінки, пов'язаними з деменцією, у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. У процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 6-12 тижнів) за участі пацієнтів літнього віку (середній вік 78 років), які страждають на психоз та/або порушення поведінки, пов'язані з деменцією, 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, які можуть спричинити підвищення летальності, включають вік від 65 років, дисфагію, седацію, недоїдання та зневоднення, легеневі хвороби (пневмонія з або без аспірації), супутнє застосування бензодіазепінів. Проте випадки летальності були вищі при терапії оланзапіном, ніж при прийомі плацебо, незалежно від факторів ризику.

У процесі цих клінічних досліджень спостерігалися випадки цереброваскулярних побічних реакцій (наприклад, інсульт, транзиторний ішемічний інсульт), у тому числі з летальним наслідком. Кількість цереброваскулярних побічних реакцій була у 3 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (1,3 % проти 0,4 % 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 процесі даних досліджень.

#### *Хвороба Паркінсона*



Не рекомендовано застосування оланзапіну у терапії психозів, що асоційовані з агоністами допаміну в пацієнтів із хворобою Паркінсона. У процесі клінічних досліджень дуже часто спостерігалось погіршення симптоматики хвороби Паркінсона та галюцинацій, частіше, ніж при прийомі плацебо (див. також розділ «Побічні реакції»); при лікуванні психотичних симптомів терапія оланзапіном не була більш ефективною порівняно зі застосуванням плацебо. У цих дослідженнях вимагалось, щоб стан пацієнтів був стабільний, коли вони приймали найменшу ефективну дозу антипаркінсонічних лікарських засобів (агоністів допаміну), а також приймали ті самі антипаркінсонічні лікарські засоби протягом усього дослідження. Терапію оланзапіном було розпочато з дози 2,5 мг на добу, яку збільшували шляхом титрування до максимального показника 15 мг на добу.

### *Нейролептичний злякисний синдром (НЗС)*

НЗС – це потенційно летальний симптомокомплекс, пов'язаний з прийомом антипсихотичних препаратів. Рідко повідомлялося про випадки НЗС під час застосування 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 лікарських засобів, включаючи оланзапін.

### *Гіперглікемія і цукровий діабет*

Нечасто повідомлялося про гіперглікемію та/або розвиток цукрового діабету або погіршення перебігу вже існуючого, асоційованого з кетоацидозом або діабетичною комою, а також про летальні випадки (див. розділ «Побічні реакції»). Іноді повідомлялося про попереднє підвищення маси тіла, що могло бути фактором ризику. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг відповідно до затверджених рекомендацій, зокрема вимірювати рівень глюкози в крові на початку лікування, через 12 тижнів, а також щорічно у подальшому. Пацієнти, які застосовують антипсихотичні лікарські засоби, включаючи лікарський засіб Золафрен Фаст, повинні бути під наглядом щодо проявів ознак та симптомів гіперглікемії (полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). Пацієнтів із цукровим діабетом та пацієнтів із факторами ризику розвитку цукрового діабету необхідно регулярно контролювати щодо погіршення рівня контролю глюкози. Також слід регулярно контролювати масу тіла, наприклад на початку лікування, через 4 тижні, через 8 тижнів та через 12 тижнів, а також один раз на квартал у подальшому.

## *Зміни концентрації ліпідів*

У плацебоконтрольованому клінічному дослідженні у пацієнтів, які лікувалися оланзапіном, спостерігалися небажані зміни у концентрації ліпідів (див. розділ «Побічні реакції»). У разі виявлення змін у концентрації ліпідів необхідно проводити відповідне лікування, зокрема у пацієнтів з порушеннями обміну ліпідів та у пацієнтів із факторами ризику розвитку таких порушень. Пацієнтам, які застосовують антипсихотичні лікарські засоби, в тому числі лікарський засіб Золафрен Фаст, необхідно регулярно контролювати рівень ліпідів відповідно до затверджених рекомендацій, що стосуються антипсихотичної терапії, наприклад на початку лікування, через 12 тижнів, а також у подальшому кожні 5 років.

## *Антихолінергічна активність*

Попри виявлення антихолінергічної активності оланзапіну *in vitro*, у процесі клінічних досліджень доведено низьку частоту розвитку пов'язаних з нею антихолінергічних явищ. Однак через обмеження клінічного досвіду щодо застосування оланзапіну пацієнтам зі супутніми захворюваннями слід дотримуватися обережності при призначенні препарату пацієнтам із клінічно значущою гіпертрофією простати, паралітичною кишковою непрохідністю або подібними захворюваннями.

## *Показники функції печінки*

При застосуванні оланзапіну часто спостерігався транзисторний асимптоматичний підйом рівня печінкових трансаміназ аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), особливо на початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/або АсАТ, ознаками та симптомами порушення діяльності печінки, станом, пов'язаним з печінковою недостатністю, а також пацієнтам, які приймають потенційно гепатотоксичні препарати, оланзапін слід призначати з обережністю. При виявленні гепатиту (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ураження печінки) оланзапін необхідно відмінити.

## *Нейтропенія*

Оланзапін необхідно з обережністю призначати при низькому рівні лейкоцитів та/або нейтрофілів з будь-якої причини пацієнтам, які застосовують лікарські засоби, 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 частою побічною реакцією

при спільному застосуванні вальпроату та оланзапіну (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Відміна лікування*

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

### *Інтервал QT*

У клінічних дослідженнях значне клінічне значення пролонгації інтервалу QT у пацієнтів, які лікувалися оланзапіном (Фредеріка QT корекція  $\geq 500$  мілісекунд (мсек) у будь-який час після початку терапії, у пацієнтів з базовою лінією QTcF  $< 500$  мсек до початку терапії), виявлялося нечасто ( $\geq 0,1$  % до 1 %). Порівняно з плацебо не виявлено значної різниці у частоті асоційованих кардіальних побічних реакцій. Однак, як і з іншими антипсихотиками, слід бути обережними у разі призначення оланзапіну одночасно з лікарськими засобами, які збільшують інтервал QTc, особливо у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із вродженим синдромом QT, застійною серцевою недостатністю, серцевою гіпертрофією, гіпокаліємією або гіпомагнеземією.

### *Тромбоемболія*

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

### *Загальна активність ЦНС*

Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно проводити додаткові застережні заходи при прийомі оланзапіну разом з іншими препаратами центральної дії, включаючи вживання алкоголю. При дослідженнях *in vitro* з антагоністами допаміну виявлено, що оланзапін може антагоністично впливати на ефекти прямих та непрямих агоністів допаміну.

### *Напади судом*

Оланзапін необхідно обережно застосовувати пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі або з факторами, що знижують судомний поріг. 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 процесі порівняльних клінічних досліджень тривалістю 1 рік або менше при прийомі оланзапіну спостерігалася статистично значущо нижча частота виникнення дискінезії, спричиненої лікуванням. Через зростаючий ризик розвитку пізньої дискінезії при тривалому прийомі антипсихотичних препаратів необхідне узгоджене зниження дози або повна відміна препарату при появі у пацієнта ознак чи симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть погіршуватись або навіть з'являтися після припинення лікування.

### *Ортостатична гіпотензія*

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

### *Раптова серцева смерть*

У постмаркетингових звітах повідомлялося про випадки раптової серцевої смерті пацієнтів, які приймали оланзапін. Відповідно до ретроспективного обсерваційного когортного дослідження ризик раптової серцевої смерті у пацієнтів, які застосовували оланзапін, підвищувався майже вдвічі порівняно з пацієнтами, які не застосовували антипсихотики. Ризик при застосуванні оланзапіну відповідає такому при застосуванні атипичних антипсихотичних лікарських засобів, що були включені до об'єднаного аналізу.

### *Діти і підлітки*

Оланзапін не рекомендований для лікування дітей та підлітків. У процесі дослідження пацієнтів віком 13-17 років зафіксовано різні побічні реакції: збільшення маси тіла, зміну метаболічних параметрів та збільшення рівня пролактину. Результати, що були пов'язані з цими побічними діями, не досліджувались і залишаються невідомими (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Побічні реакції»).

### *Фенілаланін*

Лікарський засіб Золафрен Фаст, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, містять аспартам, що є джерелом фенілаланіну. Він може бути

шкідливим для пацієнтів з фенілкетонурією.

### 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 результатами були оборотна периферична цитопенія в окремих особин собак при дозуванні 10 мг/кг (у 17 разів більша доза за максимальну рекомендовану денну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла), дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів у мишей та лімфопенія у щурів. У кількох собак, які отримували дози 10 мг/кг, розвинулась оборотна нейтропенія та/або оборотна гемолітична анемія у період між 1 і 10 місяцями лікування. Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів відзначалося в мишей, що отримували дозу 10 мг/кг (дорівнює дворазовій максимальній рекомендованій щоденній пероральній дозі для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) у процесі досліджень тривалістю 3 місяці. Неспецифічна лімфопенія, відповідно до зниження приросту маси тіла, спостерігалася у щурів, які отримували дозу 22,5 мг/кг (у 11 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла) протягом 3 місяців або 16 мг/кг (у 8 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/м<sup>2</sup> 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, це свідчить про те, що зниження циркулюючих клітин крові було, ймовірно, пов'язано з периферичними (не пов'язаними з кістковим мозком) факторами.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження дії оланзапіну на вагітних. Пацієнтки під час лікування оланзапіном повинні повідомити свого лікаря про вагітність або намір завагітніти. Оскільки існуючий досвід лікування вагітних оланзапіном обмежений, лікарський засіб 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. Повідомляти 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 не рекомендується 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 слід 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 потрібно застосовувати незалежно від вживання їжі, оскільки їжа не

впливає на абсорбцію препарату. При відміні препарату завершення терапії потрібно проводити поступово.

Таблетку, що диспергується в ротовій порожнині, необхідно помістити у рот, де вона швидко розпадається. Оскільки таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, крихка, її слід приймати відразу після відкриття блістера. Альтернативно, безпосередньо перед застосуванням таблетка може бути розчинена у повній склянці води або іншого напою (апельсиновий сік, яблучний сік, молоко або кава).

### *Особливі групи пацієнтів*

#### *Пацієнти літнього віку*

Призначення меншої початкової дози (5 мг на добу) зазвичай не потрібне. Необхідність призначення меншої початкової дози потрібно розглядати для пацієнтів віком від 65 років при наявності клінічних показань (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Пацієнти з нирковою та/або печінковою недостатністю*

Меншу початкову дозу (5 мг на добу) можна призначати таким пацієнтам. У разі наявності помірної печінкової недостатності (цироз, класи недостатності А або В за шкалою Чайлда П'ю) початкова доза повинна становити 5 мг, підвищувати дозу необхідно з обережністю.

#### *Стать*

Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

#### *Пацієнти, які палять*

Початкова доза та коливання дози не повинні змінюватися рутинним чином залежно від наявності/відсутності звички до паління. Метаболізм оланзапіну може бути індукований палінням тютюну. Рекомендується моніторинг клінічного стану, у разі необхідності – розгляд збільшення дози оланзапіну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо наявний більше ніж один фактор, який може вплинути на сповільнення метаболізму (жіноча стать, похилий вік, відсутність звички до паління), слід розглядати можливе зниження початкової дози. Підвищення дози при показаннях до цього слід проводити консервативно.

#### *Діти.*

Оланзапін не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років, оскільки немає достатніх даних щодо безпеки та ефективності його застосування. У короткочасних дослідженнях за участі дітей зафіксовано більше зростання маси тіла, підвищення концентрації ліпідів та пролактину, ніж у дослідженнях за участі дорослих пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

## **Передозування**

Дуже поширеними симптомами передозування (>10 %) є 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 до 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). Доведено, 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 застосовувати адреналін, допамін та інші симпатоміметики з дією, характерною для бета-агоністів, оскільки бета-стимуляція може погіршити прояви гіпотонії. Для виявлення можливої аритмії необхідний моніторинг серцево-судинної системи. Ретельний медичний нагляд та моніторинг повинен тривати до повного одужання пацієнта.

## **Побічні ефекти**

Найчастіші побічні реакції (спостерігалися у  $\geq 1$  % пацієнтів), пов'язані зі застосуванням оланзапіну в процесі клінічних досліджень: сонливість,



збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівня пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози та тригліцеридів у крові, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, акатизія, паркінсонізм, лейкопенія, нейтропенія, дискінезія, ортостатична гіпотензія, антихолінергічні ефекти, транзиторне асимптоматичне підвищення печінкових трансаміназ, висипання, астенія, підвищена втомлюваність, гіпертермія, артралгія, підвищення рівня алкалінфосфатази, гаммаглутамілтрансферази, сечової кислоти, креатинфосфокінази та набряки.

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

Дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  та  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  та  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$  та  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (частоту не можна встановити на основі наявних даних).

Таблиця 1

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Частота невідома
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи				
	Еозинофілія, лейкопенія <sup>10</sup> , нейтропенія <sup>10</sup>		Тромбоцитопенія <sup>11</sup>	
З боку імунної системи				
		Гіперчутливість <sup>11</sup>		
З боку обміну речовин та травлення				

Збільшення маси тіла <sup>1</sup>	Підвищення рівня холестерину <sup>2,3</sup> , підвищення рівня глюкози <sup>4</sup> , підвищення рівня тригліцеридів <sup>2,5</sup> , глюкозурія, підвищення апетиту	Розвиток або загострення діабету, іноді асоційованого з кетоацидозом або комою, включаючи летальні наслідки <sup>11</sup>	Гіпотермія <sup>12</sup>	
-----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------	--

З боку нервової системи

Сонливість	Запаморочення, акатизія <sup>6</sup> , паркінсонізм <sup>6</sup> , дискінезія <sup>6</sup>	Епілептичні напади, що у більшості випадків були в анамнезі або за наявності факторів ризику <sup>11</sup> , дистонія (включно з окулярним симптомом) <sup>11</sup> , пізня дискінезія <sup>11</sup> , амнезія <sup>9</sup> , дизартрія, заїкання, синдром неспокійних ніг	Нейролептичний злякисний синдром (НЗС) <sup>12</sup> , синдром відміни <sup>7,12</sup>	
------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	--

З боку серцевої системи

		Брадикардія, пролонгація інтервалу QT	Вентрикуляр- на тахікардія/  фібриляція, раптовий летальний наслідок <sup>11</sup>	
З боку судинної системи				
Ортостатична гіпотензія <sup>10</sup>		Тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та тромбоз глибоких вен)		
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та медіастинальні порушення				
		Кровотеча з носа <sup>9</sup>		
З боку шлунково-кишкового тракту				
	Легкі, тимчасові антихолінергічні ефекти, включаючи запор та сухість у роті	Здуття живота <sup>9</sup> , гіперсекреція слини	Панкреатит <sup>11</sup>	
З боку гепатобіліарної системи				

	Транзиторні, асимптоматичні коливання рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), особливо на початку лікування		Гепатит (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне або змішане ушкодження печінки) <sup>11</sup>	
З боку шкіри та підшкірної тканини				
	Висипання	Реакції світлочутливості, алопеція		Реакція на лікарський засіб з еозинофілією і загальними симптомами DRESS
З боку скелетно-м'язової та сполучної систем				
	Артралгія <sup>9</sup>		Рабдоміоліз <sup>11</sup>	
З боку нирок та сечовидільної системи				
		Нетримання сечі, затримка сечі, утруднене сечовипускання <sup>11</sup>		

Вагітність, післяродовий та перинатальний період

				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	Пріяпізм <sup>12</sup>	
--	-------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	--

Загальні розлади та особливості застосування

	Астенія, підвищена втомлюваність, набряки, пірексія <sup>10</sup>			
--	-------------------------------------------------------------------	--	--	--

Діагностичні дослідження

Підвищення концентрації пролактину у плазмі крові <sup>8</sup>	Підвищення рівня алкалін-фосфатази <sup>10</sup> , підвищення креатинфосфокінази <sup>11</sup> , підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази <sup>10</sup> , підвищення рівня сечової кислоти <sup>10</sup>	Підвищення рівня загального білірубину		
----------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------	--	--

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

<sup>2</sup> Середні підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерол, ЛПНЩ і тригліцериди) були більш значні у пацієнтів, у яких до початку лікування 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 холестеролу натще з початкового рівня ( $\geq 5,17 - < 6,2$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 6,2$  ммоль/л).

<sup>4</sup> Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,56$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 7$  ммоль/л). Дуже часто 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 вища, але клінічно незначно, порівняно з групою, що отримувала плацебо. 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.

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

<sup>8</sup> У процесі клінічних досліджень (до 12 тижнів) визначено, що концентрація пролактину у плазмі крові перевищувала верхній ліміт норми у 30 % пацієнтів, які застосовували оланзапін, та в яких концентрація пролактину на початку дослідження відповідала нормі. У більшості пацієнтів таке підвищення було помірним і залишалось в межах значень, у два рази нижчих від верхнього рівня норми.

<sup>9</sup> Побічні реакції визначено в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

<sup>10</sup> Оцінка вимірних значень визначена в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

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

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

#### Вплив при довготривалому застосуванні (не менше 48 тижнів)

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

#### Побічні реакції в окремих популяціях

У процесі клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку з деменцією терапія оланзапіном була пов'язана з підвищеним рівнем летальних випадків та цереброваскулярними побічними реакціями порівняно з таким у групі плацебо (див. розділ 4.4). Дуже поширеними побічними реакціями, пов'язаними зі 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 процесі клінічних досліджень серед пацієнтів із медикаментозно індукованим (агоніст допаміну) психозом, пов'язаним із хворобою Паркінсона, погіршення паркінсонівської симптоматики та галюцинації відзначалося дуже часто, частіше, ніж у групі плацебо.

У процесі одного клінічного дослідження у 4,1 % пацієнтів із біполярною манією в результаті застосування оланзапіну у комбінації з вальпроатом спостерігалася нейтропенія; можливою причиною може бути підвищення рівня вальпроату у плазмі крові. У результаті застосування оланзапіну з літієм або вальпроатом у  $\geq 10\%$  спостерігалися тремор, сухість у роті, підвищення апетиту, збільшення маси тіла. Також повідомлялося про порушення мовлення. Під час терапії оланзапіном у комбінації з літієм або вальпроатом спостерігалася збільшення маси тіла  $\geq 7\%$  ІМТ у 17,4 % пацієнтів під час інтенсивної терапії (до 6 тижнів). Довготривале лікування оланзапіном (до 12 тижнів) для попередження рецидивів у пацієнтів із біполярними розладами було пов'язано з підвищенням маси тіла  $\geq 7\%$  ІМТ у 39,9 % пацієнтів.

### Діти

Оланзапін не показаний для лікування дітей та підлітків віком до 18 років. Клінічних досліджень, які порівнювали б застосування оланзапіну у підлітків та дорослих, не проводили. Однак дані з досліджень за участі дітей порівнювалися з результатами досліджень за участі дорослих.

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

Частоту побічних реакцій, зазначених нижче за зменшенням частоти проявів, визначають таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ).



З боку обміну речовин та травлення

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

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

З боку нервової системи

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

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи

Дуже часто: підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ; див. розділ 4.4).

Діагностичні дослідження

Дуже часто: зниження рівня загального білірубіну, підвищення рівня гаммаглутаміл-трансферази, 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), на  $\geq 15\%$  спостерігалось часто (7,1 % випадків) та на  $\geq 25\%$  у 2,5 % випадків. Під час довготривалого лікування (не менше 24 тижнів) у 89,4 % пацієнтів спостерігалось збільшення маси тіла на  $\geq 7\%$ , у 55,3 % - на  $\geq 15\%$  та у 29,1 % - на  $\geq 25\%$ .

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

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

натще з початкового рівня ( $\geq 4,39$  до  $< 5,17$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 5,17$  ммоль/л).

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

### **Термін придатності**

2 роки.

### **Умови зберігання**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 7 таблеток у блістері. По 4 блістери у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

АТ «Адамед Фарма», Польща.

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

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