

## **Склад**

*діюча речовина:* оланзапін;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить оланзапіну 5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, покриття Opadry AMB White OY-B-28920\*;

\*склад покриття Opadry AMB White OY-B-28920: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), тальк, лецитин, ксантанова камедь

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A H03.

## **Фармакодинаміка**

Оланзапін є антипсихотичним, антиманіакальним лікарським засобом та лікарським засобом, який стабілізує настрій, із широким спектром фармакологічної дії, що зумовлено впливом на різні рецептори. Виявлено зв'язування з серотоніновими рецепторами 5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5 HT<sub>3</sub>, 5 HT<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 α<sub>1</sub> і гістаміновим H<sub>1</sub>-рецептором. У ході досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів 5HT, так і до допамінових і холінергічних. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну 5HT<sub>2</sub>, ніж з рецепторами допаміну D<sub>2</sub>, та у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Електрофізіологічні дослідження показали, що оланзапін селективно зменшує збудливість мезолімбічних (A10) допамінергічних нейронів, виявляючи при цьому незначний вплив на стріарні (A9) шляхи, пов'язані з моторною функцією. Оланзапін гальмує умовний рефлекс уникнення, що свідчить про його антипсихотичну активність при прийомі в дозах, менших, ніж дози, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів. На відміну

від деяких інших антипсихотичних лікарських засобів, оланзапін посилює реакції на подразники при проведенні анксіолітичного тесту.

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

### Клінічна ефективність.

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

У ході міжнародних подвійних сліпих порівняльних досліджень за 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 пунктів за шкалою Монтгомері-Асберга для оцінки депресії), проспективне вторинне дослідження від початку до кінця оцінки змін настрою встановило статистично значуще покращення ( $p=0,001$ ) після лікування оланзапіном (-6,0) порівняно з таким при лікуванні галоперидолом (-3,1).

У пацієнтів з маніакальними або змішаними епізодами при біполярному розладі оланзапін продемонстрував високу ефективність у зниженні маніакальних симптомів протягом 3 тижнів порівняно з плацебо та дивалпроексом. Оланзапін також показав порівняну ефективність результатів з галоперидолом 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 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 ході наступного 12 – місячного дослідження профілактики рецидивів маніакальних епізодів у пацієнтів, що 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 в 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, 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 дітям (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 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 в порівнянні з дорослими. Дані стосовно підтримання ефекту лікування та довготривалих досліджень обмежені.

### **Фармакокінетика**

#### Абсорбція.

Препарат добре всмоктується після перорального прийому, С<sub>max</sub> його в плазмі крові досягається через 5-8 годин. На всмоктування оланзапіну прийом їжі не впливає. Абсолютна біодоступність пероральної форми прийому оланзапіну порівняно з внутрішньовенною не встановлена.

#### Розподіл.

Рівень зв'язування оланзапіну з протеїнами плазми крові становив приблизно 93 % для концентрації у межах від 7 нг/мл до 1000 нг/мл. Оланзапін зв'язується переважно з альбуміном і а1-кислим глікопротеїном.

## Біотрансформація.

Оланзапін метаболізується в печінці шляхом кон'югації і окиснення. Основним метаболітом, що циркулює, є 10-N-глюкуронід, який не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Цитохроми P450-CYP1A2 і P450-CYP2D6 сприяють формуванню метаболітів N-дезметилу і 2-гідроксиметилу, які виявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін, у ході досліджень на тваринах. Переважаюча фармакологічна активність зумовлена первинним оланзапіном.

## Виведення.

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

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

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

## Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

## Пацієнти, які палять.

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

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

Кліренс оланзапіну у плазмі нижчий у літніх пацієнтів порівняно з молодими, у жінок порівняно з чоловіками та у некурців порівняно з курцями. І все ж значення впливу таких факторів, як вік, стать та паління можуть впливати на кліренс оланзапіну у плазмі та період напіввиведення мале порівняно із загальною мінливістю між індивідуумами.

У ході досліджень за 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, 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 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 препарату; відомий ризик закритокутової глаукоми.

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

## Діти.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводились тільки за участю дорослих.

## Взаємодії, що мають потенційний вплив на оланзапін.

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

## Індуктори CYP1A2.

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

## Інгібітори CYP1A2.

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

## Зниження біодоступності.

Призначення активованого вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50–60 % і повинно застосовуватися протягом 2 годин до прийому або 2 годин після прийому оланзапіну.

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

## Потенційна здатність оланзапіну взаємодіяти з іншими лікарськими засобами.

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

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

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

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

#### Загальна активність щодо ЦНС.

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

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 CYP2D6.* Флуоксетин (60 мг на один прийом або 60 мг щоденно протягом 8 днів) спричиняє середнє зростання максимальної концентрації оланзапіну на 16 % та середнє зниження кліренсу оланзапіну на 16 %. Значення впливу цих факторів мале порівняно із 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 засобів.

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

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

## Особливості застосування

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

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

Оланзапін не призначений для лікування психозів, пов'язаних з деменцією та/або порушенням поведінки, а також не рекомендується для застосування даним пацієнтам у зв'язку з підвищенням летальності та ризику цереброваскулярних випадків. У ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень (тривалістю 6-12 тижнів) за участю літніх пацієнтів (середній вік 78 років), які страждають на психози, пов'язані з деменцією та/або порушенням поведінки, кількість летальних випадків була у 2 рази вища у пацієнтів, які приймали оланзапін, порівняно із плацебо (3,5 % проти 1,5 % відповідно). Висока летальність не була пов'язана з величиною застосовуваних доз оланзапіну (середня добова доза становить 4,4 мг) або з тривалістю лікування. Фактори ризику, які можуть спричинити підвищення летальності, включають вік від 65 років, дизфагію, заспокоєння, недоїдання та зневоднення, легеневі стани (пневмонія з або без аспірації), супутнє застосування бензодіазепінів. Проте випадки летальності були вищі при терапії оланзапіном, ніж при прийомі плацебо, незалежно від факторів ризику.

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

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

застосовування найменшої ефективної дози антипаркінсонічних лікарських засобів (агоністів допаміну), а також застосовування тих самих антипаркінсонічних лікарських засобів і доз протягом усього дослідження. Терапію оланзапіном було розпочато з дози 2,5 мг/добу, яку збільшували шляхом титрування до максимального показника 15 мг/добу.

*Нейролептичний злякисний синдром.* Нейролептичний злякисний синдром (НЗС) – це потенційно летальний симптомокомплекс, описаний у зв'язку з антипсихотичними препаратами. Рідко повідомлялося про випадки НЗС, пов'язані із застосуванням оланзапіну. Клінічними проявами НЗС є гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярні пульс або зміна артеріального тиску, тахікардія, підвищене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищений рівень креатинінфосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Клінічний прояв НЗС або наявність гіпертермії без клінічного прояву НЗС потребує негайної відміни всіх антипсихотичних засобів, включаючи оланзапін.

*Гіперглікемія і цукровий діабет.*

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

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

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

*Показники печінкової функції.* При застосуванні оланзапіну часто спостерігалися транзиторні асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ АлАТ та АсАТ, особливо на початку лікування. Пацієнтам із підвищеним рівнем АлАТ та/чи АсАТ, ознаками та симптомами порушення функції печінки, пацієнтам із попередньо існуючими станами, пов'язаними з обмеженим функціональним резервом печінки, а також пацієнтам, які приймають потенційно гепатотоксичні препарати, оланзапін призначають з обережністю. При виявленні гепатиту (включаючи гепатоцелюлярне, холестатичне чи змішане ураження печінки) оланзапін необхідно відмінити.

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

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

*QT-інтервал.* У ході клінічних досліджень оланзапін не спричинював довготривалої пролонгації абсолютних інтервалів QT та QTс. Однак, як і при лікуванні іншими антипсихотичними засобами, призначати оланзапін у комбінації з препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QTс, слід з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку, пацієнтам із вродженим синдромом пролонгації інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, гіпертрофією серця, гіпокаліємією чи гіпомagneзіємією.

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

Оланзапін *in vitro* виявляє антагонізм до допаміну та може протидіяти ефектам прямих і непрямих агоністів допаміну.

*Епілептичні напади.* Оланзапін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з епілептичними нападами в анамнезі або пацієнтам, чутливим до 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 порівняльних клінічних досліджень тривалістю до одного року прийом оланзапіну асоціювався зі статистично значущим зниженням частоти 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 ході клінічних досліджень. Як і при лікуванні іншими антипсихотиками, під час застосування оланзапіну рекомендується періодичне вимірювання артеріального тиску пацієнтам віком від 65 років.

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

*Лактоза.* Препарат містить лактози моногідрат, тому його не слід застосовувати хворим, що мають спадкову непереносимість лактози, дефіцит лактази (The Lapp lactase deficiency) або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції.

*Зміни рівня ліпідів.* Небажані зміни рівня ліпідів спостерігалися у пацієнтів, які отримували оланзапін в плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях. Зміни рівня ліпідів слід корегувати належним чином у пацієнтів із дисліпідемією та у пацієнтів із факторами ризику розвитку порушень обміну ліпідів. Пацієнтам, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи оланзапін, необхідно регулярно контролювати рівні ліпідів у крові, наприклад, на початку лікування, через 12 тижнів, а також кожні 5 років у подальшому.

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

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

*Моноterapia оланзапіном дорослих.* Під час аналізу 13 плацебо-контрольованих клінічних досліджень було виявлено, що у пацієнтів, які отримували терапію оланзапіном, спостерігалось в середньому підвищення маси тіла на 2,6 кг порівняно 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 відзначалось у 0,2 % пацієнтів, які отримували лікування оланзапіном, порівняно з 0 % пацієнтів з групи плацебо.

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

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

*Регуляція температури тіла.* Порушення здатності тіла знижувати свою температуру спостерігалось у зв'язку із антипсихотиками. Рекомендовано зважати на цей факт при призначенні оланзапіну пацієнтам, які знаходяться в умовах, що можуть призвести до підвищення температури тіла, таких як

посилені тренування, перебування в умовах екстремальних температур, супутнє застосування засобів з антихолінергічною активністю або стан дегідратації.

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

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

*Гіперпролактинемія.* Як і інші засоби із властивостями антагоністів допамінових рецепторів D2, оланзапін підвищує в крові рівні пролактину, і це підвищення зберігається при тривалому застосуванні. Гіперпролактинемія може пригнічувати гіпоталамічний гормон GnRH, результатом чого є зниження секреції пітуїтарного гонадотропіну. Це, в свою чергу, може інгібувати репродуктивну функцію шляхом порушення гонадного сперматогенезу як у

чоловіків, так і у жінок. Повідомлялося про галакторею, аменорею, гінекомастію та імпотенцію у пацієнтів, які отримували препарати, що підвищували рівень пролактину. Довготривала гіперпролактинемія, асоційована із гіпогонадізмом, може призвести до зниження щільності кісток як у чоловіків, так і у жінок.

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

*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 і лімфопенія у щурів. У кількох собак, які отримували дози 10 мг/кг, розвинулась оборотна нейтропенія та/або оборотна гемолітична анемія у період між 1 і 10 місяцями лікування. Дозозалежне зниження кількості лімфоцитів і нейтрофілів було 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 ході досліджень тривалістю 3 місяці. Неспецифічна лімфопенія, відповідно до зниження приросту маси тіла, спостерігалася у щурів, які отримували дозу 22,5 мг/кг (у 11 разів більша за максимальну рекомендовану щоденну пероральну дозу для людини при розрахунку дози у мг/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, що свідчить про те, що зниження циркулюючих клітин крові було, ймовірно, пов'язано з периферичними (не пов'язаними з кістковим мозком) факторами.

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

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

### **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, оланзапін під час вагітності необхідно застосовувати тільки тоді, коли очікувані результати виправдовують можливий ризик для плода.

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

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

Вплив на фертильність невідомий.

### **Спосіб застосування та дози**

#### Дорослі.

*Шизофренія.* Рекомендована початкова доза оланзапіну становить 10 мг один 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 (за 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 визначають на підставі клінічного статусу в діапазоні від 5 до 20 мг на добу. Збільшення рекомендованої початкової дози проводять з інтервалами не менше 24 годин лише після клінічного обстеження. Оланзапін застосовують незалежно від прийому їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. При відміні препарату завершення терапії потрібно проводити поступово.

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

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

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

*Стать.* Корекція дози залежно від статі пацієнта не потрібна.

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

Куріння може стимулювати метаболізм оланзапіну. Рекомендовано здійснювати клінічний моніторинг, і у разі необхідності слід збільшити дозу оланзапіну.

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

**Діти**

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

## **Передозування**

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

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

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

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

## **Побічні реакції**

Найбільш частими побічними реакціями (спостерігалися у  $\geq 1\%$  пацієнтів), пов'язаними із застосуванням оланзапіну в ході клінічних досліджень, були такі: сонливість, збільшення маси тіла, еозинофілія, підвищення рівнів пролактину, холестеролу (холестерину), глюкози та тригліцеридів у крові, глюкозурія, підвищення апетиту, запаморочення, акатизія, паркінсонізм, лейкопенія,

нейтропенія, дискінезія, ортостатична гіпотензія, антихолінергічні ефекти, транзиторне асимптоматичне підвищення рівнів печінкових трансаміназ, висипання, астенія, стомлюваність, гіпертермія, артралгія, підвищення рівня алкалінфосфатази, гаммаглутамілтрансферази, 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.

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                    |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Порушення з боку системи кровотворення та лімфатичної системи |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                      |                          |
|                                                               | Еозинофілія, лейкопенія <sup>10</sup> , нейтропенія <sup>10</sup>                                                                                                    |                                                                                                                                      | Тромбоцитопенія          |
| Порушення з боку імунної системи                              |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                      |                          |
|                                                               |                                                                                                                                                                      | Гіперчутливість <sup>11</sup>                                                                                                        |                          |
| Порушення обміну речовин та розлади 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 погіршення перебігу діабету, рідко пов'язаного з кетоацидозом або комою, включаючи деякі летальні випадки <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, що були в анамнезі або були наявні фактори ризику <sup>11</sup> , дистонія (включно з окулярним симптомом) <sup>11</sup> , пізня дискінезія <sup>11</sup> , амнезія <sup>9</sup> , дизартрія, синдром втомлених ніг | Нейролептичний злоякісний синдром <sup>12</sup> , синдром відміни <sup>7,12</sup>                   |
| Порушення з боку системи дихання, органів грудної клітки та середостіння |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
|                                                                          |                                                                                                                                     | Кровотеча з носа <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                     |
| Порушення з боку серцевої системи                                        |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
|                                                                          |                                                                                                                                     | Брадикардія, пролонгація інтервалу QTc                                                                                                                                                                                                  | Вентрикулярна тахікардія/фібриляція, раптова смерть <sup>11</sup>                                   |
| Порушення з боку судинної системи                                        |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
| Ортостатична гіпотензія <sup>10</sup>                                    |                                                                                                                                     | Тромбоемболія (включаючи емболію легеневої артерії та глибокий венозний тромбоз)                                                                                                                                                        |                                                                                                     |
| Порушення з боку шлунково-кишкового тракту                               |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
|                                                                          | Легкі, короткотривалі антихолінергічні ефекти, включаючи запори та сухість у роті                                                   | Здуття живота <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                                              | Панкреатити <sup>11</sup>                                                                           |
| Порушення з боку гепатобіліарної системи                                 |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |
|                                                                          | Транзиторні, асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ (АлАТ та АсАТ), особливо на початку лікування, периферичні набряки |                                                                                                                                                                                                                                         | Гепатити (включно з гепатоцелюлярним, холестатичним або змішаним ушкодженням печінки) <sup>11</sup> |
| Порушення з боку шкіри та її похідних                                    |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Висипи                                                                                                                                                                                                    | Реакції світлочутливості, алопеція                                                          | Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DR) |
| Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |                                                                     |
|                                                                 | Артралгія <sup>9</sup>                                                                                                                                                                                    |                                                                                             | Рабдоміоліз <sup>11</sup>                                           |
| Порушення з боку нирок та сечовидільної системи                 |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |                                                                     |
|                                                                 |                                                                                                                                                                                                           | Нетримання сечі; затримка сечі, утруднене сечовипускання <sup>11</sup>                      |                                                                     |
| Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз       |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |                                                                     |
|                                                                 | Еректильна дисфункція у чоловіків; зниження лібідо у жінок та чоловіків                                                                                                                                   | Аменорея; збільшення грудей; галакторея у жінок; гінекомастія/збільшення грудей у чоловіків | Пріапізм <sup>12</sup>                                              |
| Загальні розлади та особливості застосування                    |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |                                                                     |
|                                                                 | Астенія, втомлюваність, набряки, пірексія <sup>10</sup>                                                                                                                                                   |                                                                                             |                                                                     |
| Дослідження                                                     |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |                                                                     |
| Підвищення рівня пролактину в плазмі <sup>8</sup>               | Підвищення рівня алкалін-фосфатази <sup>10</sup> , підвищення креатинфосфокінази <sup>11</sup> , підвищення рівня гаммаглутамілтрансферази <sup>10</sup> , підвищення рівня сечової кислоти <sup>10</sup> | Підвищення загального білірубіну                                                            |                                                                     |
| Вагітність, післяродовий та перинатальний період                |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             |                                                                     |
|                                                                 |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                             | Синдром відміни овонароджених                                       |

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

2 Середні підвищення рівня ліпідів натще (загальний холестерол, ЛПНЩ і тригліцериди) були більш значні у пацієнтів, у яких спочатку не спостерігалось порушень обміну ліпідів.

3 Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,17$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 6,2$  ммоль/л). Дуже часто повідомлялось про різке підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ( $\geq 5,17 - < 6,2$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 6,2$  ммоль/л).

4 Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,56$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 7$  ммоль/л). Дуже часто повідомлялось про різке підвищення рівня глюкози натще з початкового рівня ( $\geq 5,56 - < 7$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 7$  ммоль/л).

5 Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 1,69$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 2,26$  ммоль/л). Дуже часто повідомлялось про різке підвищення рівня тригліцеридів натще з початкового рівня ( $\geq 1,69 - < 2,26$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq 2,26$  ммоль/л).

6 Під час клінічних досліджень частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які отримують лікування оланзапіном, була вища, ніж у ході досліджень плацебо, але клінічно незначно. Частота виникнення паркінсонізму, акатизії і дистонії у пацієнтів, які отримують лікування оланзапіном, була нижча, ніж при застосуванні титрованих доз галоперидолу. Через відсутність інформації про наявність в анамнезі гострих або пізніх екстрапірамідальних рухових порушень не можна встановити, що оланзапін менше спричиняє пізню дискінезію та/або інші пізні екстрапірамідальні синдроми.

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

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

9 Побічні реакції визначено в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

10 Оцінка вимірних значень визначена в результаті клінічних досліджень в інтегрованій базі даних оланзапіну.

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

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

*Вплив при довготривалому застосуванні (не менше 48 тижнів).* Відсоток пацієнтів, у яких відзначалися побічні реакції у вигляді клінічно суттєвого підвищення маси тіла, зміни рівня глюкози, загального холестерину/ЛПНЩ/ЛПВЩ або тригліцеридів, постійно збільшувався. У дорослих

пацієнтів, які закінчили 9-12 місячний курс терапії, темп підвищення рівня глюкози в крові натще уповільнився приблизно після 6 місяців лікування.

Побічні реакції в окремих популяціях. У ході клінічних досліджень у пацієнтів літнього віку із деменцією терапія оланзапіном була пов'язана з підвищеним рівнем летальних випадків та цереброваскулярними побічними реакціями порівняно з таким у групі плацебо. Дуже поширеними небажаними ефектами, пов'язаними із застосуванням оланзапіну, у даної групи пацієнтів були порушення ходи та падіння. Часто спостерігалася пневмонія, підвищення температури тіла, летаргія, еритема, зорові галюцинації та нетримання сечі.

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

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

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

#### Діти.

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

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, визначають таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ).

#### Порушення обміну речовин та розлади харчування.

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 гаммаглутамілтрансферази, підвищення рівня пролактину в плазмі<sup>16</sup>.

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

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

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

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

#### **Термін придатності**

2 роки.

## **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

## **Упаковка**

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній упаковці.

## **Категорія відпуску**

За рецептом.

## **Виробник**

Нобел Ілач Санаї ве Тіджарет А.Ш.

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

Квартал Санкаклар, пр. Ескі Акчакоджа, №299, 81100 м. Дюздже, Туреччина.

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).