

## **Состав**

*действующее вещество:* оланзапин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит оланзапина 5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, покрытие Opadry AMB White OY-B-28920 \*;

\*состав покрытия Opadry AMB White OY-B-28920: спирт поливиниловый, титана диоксид (E 171), тальк, лецитин, ксантановая камедь

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антипсихотические средства. Код АТХ N05A H03.

## **Фармакодинамика**

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным лекарственным средством и лекарственным средством, которое стабилизирует настроение, с широким спектром фармакологического действия, что обусловлено влиянием на различные рецепторы. Выявлено связывания с серотониновых рецепторов 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, допаминовыми рецепторами D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>, мускариновыми рецепторами M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub>, адренорецепторы α<sub>1</sub> и H<sub>1</sub>-рецептором. В ходе исследований поведения животных, которым вводили оланзапин, выявлено антагонизм оланзапина как к серотониновых рецепторов 5HT, так и в допаминовых и холинергических. Оланзапин имеет высокий уровень связывания с рецепторами серотонина 5HT<sub>2</sub>, чем с рецепторами допамина D<sub>2</sub>, и в моделях как *in vitro*, так и *in vivo*. Электрофизиологические исследования показали, что оланзапин селективно уменьшает возбудимость мезолимбических (A<sub>10</sub>) допаминергических нейронов, проявляя при этом незначительное влияние на стриарные (A<sub>9</sub>) пути, связанные с моторной функцией. Оланзапин тормозит условный рефлекс избегания, что свидетельствует о его антипсихотическое активность при приеме в дозах, меньших, чем дозы, вызывающие каталепсию,

которая является признаком побочных моторных эффектов. В отличие от некоторых других антипсихотических лекарственных средств, оланзапин усиливает реакции на раздражители при проведении анксиолитического теста.

При однократном приеме 10 мг оланзапина в ходе позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с участием добровольцев установлено, что оланзапин имел больший уровень связывания с рецепторами 5 HT 2A, чем допаминовыми рецепторами D2. Кроме того, в результате анализа изображений, полученных во время исследований пациентов, больных шизофренией, методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), выяснилось, что оланзапин-чувствительные пациенты проявляли меньший уровень связывания с стриарного D2- рецепторами, чем другие антипсихотик- и респиридончувствительные пациенты, по сравнению с клозапинчувствительными пациентами.

### Клиническая эффективность.

Во время двух из двух плацебо-контролируемых и двух из трех сравнительно-контролируемых исследований с участием более 2900 больных шизофренией с положительными и отрицательными симптомами оланзапин показал статистически достоверные данные улучшения как негативных, так и позитивных симптомов.

В ходе международных двойных слепых сравнительных исследований с участием 1484 больных шизофренией, шизоаффективностью и с ассоциированными с этими болезнями расстройствами с разной степенью нарушений, связанных с депрессивными симптомами (16,6 пунктов по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии), проспективное вторичное исследование от начала до конца оценки изменений настроения установило статистически значимое улучшение ( $p = 0,001$ ) после лечения оланзапином (-6,0) по сравнению с таковым при лечении галоперидолом (-3,1).

У пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами при биполярном расстройстве оланзапин продемонстрировал высокую эффективность в снижении маниакальных симптомов в течение 3 недель по сравнению с плацебо и дивалпроексом. Оланзапин также показал сопоставимую эффективность результатов с галоперидолом в пересчете на долю пациентов с симптоматической стадией ремиссии начиная с мании и депрессии на 6 и 12 неделях лечения. В ходе исследования во время сопутствующего лечения литием или вальпроатом в течение 2 недель с добавлением оланзапина в дозе 10 мг установлено значительное снижение симптомов мании по сравнению с таковым при монотерапии литием или вальпроатом после 6 недель.

В ходе 12 - месячного исследования профилактики рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, достигших ремиссии с помощью оланзапина и в дальнейшем были рандомизированы в группы приема оланзапина или плацебо, оланзапин продемонстрировал статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо в конечной точке критерия оценки рецидива биполярного расстройства. Оланзапин также показал статистически значимые преимущества перед плацебо в рамках предотвращения рецидива мании или рецидива депрессии.

В ходе следующего 12 - месячного исследования профилактики рецидивов маниакальных эпизодов у пациентов, достигших ремиссии в результате сопутствующего лечения оланзапином и литием и впоследствии были рандомизированы в группы приема оланзапина или лития отдельно, оланзапин не имел статистически значимой преимущества над литием в конечной точке критерия оценки рецидива биполярного расстройства (оланзапин 30%, литий 38,3%;  $p = 0,055$ ).

В ходе 18 - месячного исследования во время сопутствующего лечения маниакальных или смешанных эпизодов состояние пациентов стабилизировали с помощью оланзапина как стабилизатор настроения применяли литий или вальпроат, долговременное сопутствующее лечение оланзапином с литием или вальпроатом не установило статистически значимой преимущества над монотерапией литием или вальпроатом и отсрочки рецидивов биполярных расстройств, определенных в соответствии с синдромного (диагностического) критерия.

### Дети.

Опыт применения у детей (в возрасте от 13 до 17 лет) ограничен, согласно полученных данных по эффективности кратковременного лечения шизофрении (6 недель) и мании, связанной с биполярными расстройствами (3 недели), при участии менее 200 подростков. Начальная доза оланзапина составляла 2,5 мг и достигала 20 мг/сут. Во время лечения оланзапином масса тела у подростков значительно увеличилось по сравнению со взрослыми. У подростков наблюдалось повышение уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и пролактина в сравнении со взрослыми. Данные по поддержанию эффекта лечения и длительных исследований ограничены.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция.

Препарат хорошо всасывается после приема внутрь, Стах в плазме крови достигается через 5-8 часов. На всасывание оланзапина прием пищи не влияет. Биодоступность пероральной формы приема оланзапина по сравнению с внутривенной не установлена.

### Распределение.

Уровень связывания оланзапина с белками плазмы крови составляет приблизительно 93% для концентрации в пределах от 7 нг/мл до 1000 нг/мл. Оланзапин связывается преимущественно с альбумином и  $\alpha$ 1-кислым гликопротеином.

### Метаболизм.

Оланзапин метаболизируется в печени путем конъюгации и окисления. Основным метаболитом, циркулирующей является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Цитохромы P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 способствуют формированию метаболитов N-дезметил и 2-гидроксиметил, которые проявляют значительно меньшую фармакологическую активность *in vivo*, чем оланзапин, в ходе исследований на животных. Преобладающая фармакологическая активность обусловлена первичным оланзапином.

### Вывод.

После приема внутрь период полувыведения оланзапина у добровольцев колебался в зависимости от возраста и пола.

У здоровых пожилых добровольцев (65 лет и старше) по сравнению с младшими по возрасту добровольцами, средний период полувыведения был длительный (51,8 против 33,8 часа), клиренс в плазме был снижен (17,5 против 18,2 л/ч). Фармакокинетические колебания, наблюдавшиеся у пожилых добровольцев, находятся в пределах диапазона для младших добровольцев. В 44 больных шизофренией в возрасте > 65 лет дозировка от 5 до 20 мг/сут не было связано ни с одним характерным профилем побочных эффектов.

У женщин по сравнению с мужчинами период полувыведения был длительный (36,7 против 32,3 часов) и клиренс в плазме был снижен (18,9 против 27,3 л/ч). Однако оланзапин (5-20 мг) показал сопоставимую профиль безопасности как у женщин (N = 467), так и у мужчин (N = 869).

### Пациенты с почечной недостаточностью.

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами, не было существенной разницы в показателях среднего периода полувыведения (37,7 против 32,4 часа) или клиренса в плазме (21,2 против 25,0 л/ч). Исследования показали, что примерно 57% оланзапина с радиоактивной меткой присутствуют в моче, главным образом в виде метаболитов.

#### Пациенты, которые курят.

У пациентов со слабым нарушением функции печени, которые курят, период полувыведения был длительный (39,3 ч) и клиренс в плазме был снижен (18,0 л/ч) по сравнению с пациентами без нарушений функции печени, которые не курят (48,8 ч и 14,1 л/ч соответственно).

У некурящих сравнению с курильщиками (мужчины и женщины) средний период полувыведения был длительный (38,6 против 30,4 ч) и клиренс в плазме был снижен (18,6 против 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме ниже в летных пациентов по сравнению с молодыми, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих сравнению с курильщиками. И все же значение влияния таких факторов, как возраст, пол и курение могут влиять на клиренс оланзапина в плазме и период полувыведения малое по сравнению с общей изменчивостью между индивидуумами.

В ходе исследований с участием пациентов-европейцев, пациентов японской и китайской национальностей различий фармакокинетики оланзапина не обнаружено.

#### Дети.

Фармакокинетика оланзапина у подростков и взрослых подобно. В ходе клинических исследований среднее влияние оланзапина было примерно на 27% выше у подростков. Демографические различия между подростками и взрослыми включают низкую среднюю массу тела и меньшее количество курильщиков среди пациентов подросткового возраста. Такие факторы, вероятно, влияют на высший средний эффект оланзапина, наблюдавшийся у подростков.

### **Показания**

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

Оланзапин эффективен для поддержания достигнутого клинического эффекта при длительной терапии у пациентов, у которых наблюдалась ответ на начальную терапию.

Оланзапин показан для лечения маниакальных эпизодов умеренной и тяжелой степени.

Оланзапин показан для профилактики повторных приступов у пациентов с биполярными расстройствами, в которых был получен положительный ответ при лечении оланзапином мании.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата известный риск закрытоугольной глаукомы.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Дети.

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами проводились только с участием взрослых.

### Взаимодействия, имеющих потенциальное влияние на оланзапин.

Поскольку оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, вещества, специфично ингибируют или индуцируют этот изофермент могут влиять на фармакокинетику оланзапина.

### Индукторы CYP1A2.

Курение или применения карбамазепина повышали метаболизм оланзапина, что может привести к снижению концентрации оланзапина. Наблюдалось слабое или умеренное повышение клиренса оланзапина. Клинические выводы ограничены, но рекомендуется клинический мониторинг и, если необходимо, увеличение дозы оланзапина.

### Ингибиторы CYP1A2.

Флуоксамин, специфический ингибитор CYP1A2, существенно снижает метаболизм оланзапина. Это приводит к среднему росту C<sub>max</sub> после приема флуоксамину на 54% у женщин, которые не курят, и на 77% у мужчин, курящих. Средний рост AUC оланзапина составляет 52% и 108% соответственно. Для пациентов, принимающих флуоксамин или любые другие ингибиторы CYP1A2, например, ципрофлоксацин, необходимо назначать снижены дозы оланзапина. Необходимо рассмотреть возможность снижения дозы оланзапина, если инициировано лечения ингибитором CYP1A2.

### Снижение биодоступности.

Назначение активированного угля снижало пероральную биодоступность оланзапина на 50-60% и должно применяться в течение 2 часов до приема или 2 часов после приема оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP2D6), разовая доза антацидов, содержащих алюминий и магний, или циметидина существенно не влияли на фармакокинетику оланзапина.

### Потенциальная способность оланзапина взаимодействовать с другими лекарственными средствами.

Оланзапин может проявлять антагонизм к эффектам прямых и косвенных агонистов допамина.

Оланзапин не подавлял основные CYP450-изоферменты (например 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4) *in vitro*. Таким образом, не ожидается никаких особых взаимодействий, что подтверждено в исследованиях *in vivo*, где отмечалось ингибирование метаболизма оланзапина при применении таких активных веществ: трициклических антидепрессантов (представляющие преимущественно путь CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4, 2C19).

Не было отмечено взаимодействия оланзапина при назначении с литием или бипериденом.

Терапевтический мониторинг уровней вальпроата в плазме крови не выявил необходимости коррекции дозы вальпроата при одновременном назначении с оланзапином.

### Общая активность по ЦНС.

С осторожностью следует применять оланзапин пациентам, принимающим этанол или лекарственные средства, которые могут вызвать угнетение центральной нервной системы.

Одновременное применение оланзапина с антипаркинсоническими препаратами пациентам с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

### Интервал QTc.

Следует с осторожностью назначать оланзапин с другими препаратами с известным риском повышения интервала QTc.

*Ингибиторы CYP2D6.* Флуоксетин (60 мг на один прием или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) влечет средний рост максимальной концентрации оланзапина на 16% и среднее снижение клиренса оланзапина на 16%. Значение влияния этих факторов малое по сравнению с общей изменчивостью между индивидуумами, поэтому изменения дозировки обычно не рекомендованы.

*Потенциальная способность оланзапина взаимодействовать с другими лекарственными средствами.*

*Антигипертензивные средства.* Оланзапин из-за потенциальной способностью снижать артериальное давление может усиливать эффекты определенных антигипертензивных средств.

*Леводопа и агонисты допамина.* Оланзапин может проявлять антагонизм к эффектам леводопы и агонистов допамина.

*Имипрамин.* Разовые дозы оланзапина не проявляют влияния на фармакокинетику имипрамина или его активного метаболита дезипрамина.

## **Особенности применения**

Во время лечения антипсихотическими средствами улучшения клинического состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. В течение этого периода необходим тщательный мониторинг пациентов.

*Психоз, связанный с деменцией и/или расстройствами поведения.*

Оланзапин не предназначен для лечения психозов, связанных с деменцией и/или нарушением поведения, а также не рекомендуется для применения данным пациентам в связи с повышением летальности и риска цереброваскулярных случаев. В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований (продолжительностью 6-12 недель) с участием пожилых пациентов (средний возраст 78 лет), страдающих психозами, связанные с деменцией и/или нарушением поведения, количество летальных случаев была в 2 раза выше в пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с плацебо (3,5% против 1,5% соответственно). Высокая летальность не была связана с величиной применяемых доз оланзапина (средняя суточная доза составляет 4,4 мг) или с продолжительностью лечения. Факторы риска, которые могут привести к повышению летальности, включают возраст от 65 лет, дизфагию, успокоения, недоедания и обезвоживания, легочные состояния (пневмония с или без аспирации), одновременное применение бензодиазепинов. Однако случаи летальности были выше при терапии оланзапином, чем при приеме плацебо, независимо от факторов риска.

В ходе клинических исследований наблюдались случаи цереброваскулярных побочных реакций (инсульт, транзиторная ишемическая атака), в том числе с летальным исходом. Количество цереброваскулярных побочных реакций была в 3 раза выше у пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с плацебо (1,3% против 0,4% соответственно). Все пациенты, которые принимали оланзапин или плацебо и у которых наблюдались цереброваскулярные побочные реакции, имели факторы риска. Возраст от 75 лет и сосудистый/смешанный тип деменции были идентифицированы как факторы риска цереброваскулярных побочных реакций при терапии оланзапином. Эффективность оланзапина не установлена в ходе данных исследований.

*Болезнь Паркинсона.* Не рекомендуется применение оланзапина в терапии психозов, ассоциированные с агонистами допамина. Не рекомендуется одновременное применение оланзапина и противопаркинсонических лекарственных средств пациентам с болезнью Паркинсона и деменцией. В ходе клинических исследований очень часто наблюдалось ухудшение симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинаций, чаще, чем при приеме плацебо; при лечении психотических симптомов терапия оланзапином не была более эффективной, по сравнению с применением плацебо. С самого начала этих исследований, от пациентов требовалось постоянное применение наименьшей эффективной дозы противопаркинсонических лекарственных средств (агонистов допамина), а также применения тех же противопаркинсонических лекарственных средств и доз в течение всего исследования. Терапию оланзапином было начато с дозы 2,5 мг/сут, которую увеличивали путем титрования до максимального показателя 15 мг/сут.

*Нейролептический злокачественный синдром.* Нейролептический злокачественный синдром (НЗС) - это потенциально летальный симптомокомплекс, описанный в связи с антипсихотическими препаратами. Редко сообщалось о случаях НЗС, связанные с применением оланзапина. Клиническими проявлениями НЗС являются гиперпирексия, мышечная ригидность, потеря сознания и симптомы сердечной нестабильности (нерегулярные пульс или изменение артериального давления, тахикардия, повышенное потоотделение и сердечная аритмия). Дополнительные признаки могут включать повышенный уровень КФК, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клиническое проявление НЗС или наличие гипертермии без клинического проявления НЗС требует немедленной отмены всех антипсихотических средств, включая оланзапин.

*Гипергликемия и сахарный диабет.*

Нечасто сообщалось о гипергликемии и/или развитие сахарного диабета или ухудшение течения уже существующего, ассоциированного с кетоацидозом или диабетической комой, а также о летальных случаях. Иногда сообщалось о предыдущее повышение массы тела, могло быть фактором риска.

Рекомендуется проводить соответствующий клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета, в частности измерять уровень глюкозы в крови в начале лечения, через 12 недель, а также ежегодно в дальнейшем. Пациенты, получающие лечение антипсихотическими средствами, включая оланзапин, должны находиться под наблюдением относительно проявлений признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития диабета необходимо регулярно контролировать относительно ухудшения уровня контроля глюкозы. Следует регулярно контролировать массу тела, например, в начале лечения, через 4 недели, через 8 недель и через 12 недель, а также один раз в квартал в дальнейшем.

*Антихолинергическое активность.* В ходе клинических исследований выявлено низкую частоту антихолинергических явлений. Однако из-за ограниченности клинического опыта применения оланзапина пациентам с сопутствующими заболеваниями следует быть осторожностью при назначении препарата пациентам с гипертрофией простаты, паралитической кишечной непроходимостью или подобными состояниями.

*Показатели функции печени.* При применении оланзапина часто наблюдались преходящие бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз АЛТ и АсАТ, особенно в начале лечения. Пациентам с повышенным уровнем АЛТ и/или АЛТ, признаками и симптомами нарушения функции печени, пациентам с предварительно существующими состояниями, связанными с ограниченным функциональным резервом печени, а также пациентам, которые принимают потенциально гепатотоксических препараты, оланзапин назначают с осторожностью. При обнаружении гепатита (включая гепатоцеллюлярной, холестатическое или смешанное поражение печени) оланзапин необходимо отменить.

*Нейтропения.* Оланзапин необходимо назначать с осторожностью при низком уровне лейкоцитов и/или нейтрофилов с любой причине пациентам, которые получают лечение препаратами, которые могут вызвать нейтропению, пациентам, имеющим в анамнезе медикаментозное подавление/токсическое поражение костного мозга пациентам с угнетением костного мозга, вызванным сопутствующими заболеваниями, облучением или химиотерапией, и пациентам с

гиперэозинофилия и миелопролиферативными заболеваниями. Нейтропения является частым побочным эффектом при совместном применении вальпроата и оланзапина.

*Прекращение терапии.* При резком прекращении терапии редко ( $\geq 0,01\%$  и  $0,1\%$ ) сообщалось о острых симптомах, в частности о чрезмерном потоотделении, бессоннице, треморе, раздражительности, тошноте или рвоте.

*QT-интервал.* В ходе клинических исследований оланзапин НЕ вызывал длительной пролонгации абсолютных интервалов QT и QTc. Однако, как и при лечении другими антипсихотическими средствами, назначать оланзапин в комбинации с препаратами, которые могут вызвать пролонгации интервала QTc, следует с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста, пациентам с врожденным синдромом пролонгации интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией сердца, гипокалиемией или гипомагниемией.

*Тромбоэмболия.* Нечасто сообщалось о временной связи между лечением оланзапином и случаями развития венозной тромбоэмболии ( $\geq 0,1\%$  -  $<1\%$ ). Причинно-следственной связи между лечением оланзапином и развитием венозной тромбоэмболии не установлено. Однако, принимая во внимание то, что у пациентов с шизофренией часто развивается склонность к тромбоэмболии, необходимо учитывать все возможные факторы риска, например, иммобилизацию пациента, и принимать все необходимые предупредительные меры.

*Общее действие на ЦНС.* Учитывая преимущественное влияние оланзапина на ЦНС, необходимо проводить дополнительные меры предосторожности при приеме оланзапина с другими препаратами центрального действия, включая употребление алкоголя. Оланзапин *in vitro* проявляет антагонизм к допамину и может противодействовать эффектам прямых и косвенных агонистов допамина.

*Эпилептические припадки.* Оланзапин необходимо с осторожностью применять пациентам с эпилептическими припадками в анамнезе или пациентам, чувствительным к факторам, снижающим порог судорожной готовности. Нечасто сообщалось о случаях эпилептических приступов при лечении оланзапином. В большинстве этих случаев пациенты имели в анамнезе эпилептические припадки или риск их возникновения был повышен.

*Поздняя дискинезия.* В ходе сравнительных клинических исследований продолжительностью до одного года прием оланзапина ассоциировался со статистически значимым снижением частоты возникновения дискинезии, вызванной лечением. Из-за растущего риска развития поздней дискинезии при длительном приеме антипсихотических препаратов необходимо согласованное

снижение дозы или полная отмена препарата при появлении у пациента признаков или симптомов поздней дискинезии. Со временем эти симптомы могут ухудшаться или даже появляться после прекращения лечения.

*Ортостатическая гипотензия.* Нечасто сообщалось о случаях ортостатической гипотензии у пациентов пожилого возраста в ходе клинических исследований. Как и при лечении другими антипсихотиками, при применении оланзапина рекомендуется периодическое измерение артериального давления пациентам в возрасте от 65 лет.

*Внезапная сердечная смерть.* В постмаркетинговых отчетах сообщалось о случаях внезапной сердечной смерти. Согласно ретроспективного обсервационного когортного исследования, риск внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших лечение оланзапином, повышался почти вдвое по сравнению с пациентами, не применявшими антипсихотические. Риск при применении оланзапина соответствует таковому при применении атипичных антипсихотических средств, которые были включены в объединенный анализ.

*Лактоза.* Препарат содержит лактоза, поэтому его не следует применять больным, имеющим наследственную непереносимость лактозы, дефицит лактазы (The Lapp lactase deficiency) или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

*Изменения уровня липидов.* Нежелательные изменения уровня липидов наблюдались у пациентов, получавших оланзапин в плацебо-контролируемых клинических испытаниях. Изменения уровня липидов следует корректировать должным образом у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушений обмена липидов. Пациентам, получающим лечение антипсихотическими средствами, включая оланзапин, необходимо регулярно контролировать уровень липидов в крови, например, в начале лечения, через 12 недель, а также каждые 5 лет в дальнейшем.

*Суицид.* Возможность попыток суицида присуща как пациентам с шизофренией, так и пациентам с биполярным расстройством I типа, в связи с чем нужно тщательно наблюдать за пациентами, которые имеют высокий риск суицида и получают терапию оланзапином. С целью снижения возможности передозировки нужно выписывать оланзапин в таблетках малыми количествами, достаточными для обеспечения должного лечебного эффекта.

*Масса тела.* Перед началом терапии оланзапином следует учитывать потенциальные последствия повышения массы тела пациента. Пациенты, получающие лечение оланзапином, должны проходить регулярный мониторинг массы тела.

*Монотерапия оланзапином взрослых.* При анализе 13 плацебо-контролируемых клинических исследований было обнаружено, что у пациентов, получавших терапию оланзапином, наблюдалось в среднем повышение массы тела на 2,6 кг по сравнению с потерей массы тела в среднем на 0,3 кг в группе плацебо при медиане применения 6 недель в 22,2% пациентов из тех, которые получали терапию оланзапином, наблюдалось повышение массы тела не менее чем на 7% массы в начале лечения по сравнению с 3% пациентов группы плацебо при медиане применения 8 недель в 4,2% пациентов наблюдалось увеличение массы тела по крайней мере на 15% массы в начале лечения по сравнению с 0,3% пациентов группы плацебо при медиане применения 12 недель. Клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у всех категорий пациентов по ИМТ (индекс массы тела). Прекращение терапии из-за увеличения массы тела отмечалось у 0,2% пациентов, получавших лечение оланзапином, по сравнению с 0% пациентов из группы плацебо.

В ходе длительных клинических исследований (не менее 48 недель) среднее увеличение массы тела у пациентов было 5,6 кг (при медиане применения 573 дня, N = 2021). Количество пациентов, у которых наблюдалось увеличение массы тела не менее чем на 7%, 15% или 25% начальной массы, при длительном применении оланзапина составляла 64%, 32% и 12% соответственно. Прекращение терапии из-за увеличения массы тела отмечалось в 0,4% пациентов, получавших лечение оланзапином в течение не менее 48 недель.

*Дисфагия.* Нарушение эзофагальной моторики и одышка были ассоциированы с приемом антипсихотических средств. Аспирационная пневмония была частой причиной заболеваемости и смертности у пациентов с болезнью Альцгеймера. Оланзапин не одобрен для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера.

*Регуляция температуры тела.* Нарушение способности тела снижать свою температуру наблюдалось в связи с антипсихотиками. Рекомендуется учитывать этот факт при назначении оланзапина пациентам, которые находятся в условиях, которые могут привести к повышению температуры тела, таких как усиленные тренировки, пребывание в условиях экстремальных температур, одновременное применение средств с антихолинергической активностью или состояние дегидратации.

*Применение пациентам, которые имеют сопутствующие заболевания.* Клинический опыт применения оланзапина пациентам с определенными заболеваниями ограничен. Оланзапин усиливает *in vitro* аффинность к мускариновым рецепторам. В ходе премаркетинговых клинических исследований оланзапина его применения было ассоциировано с запорами, чувством сухости во рту, тахикардией и другими побочными явлениями, что, возможно, связанные

с холинергическим антагонизмом. Подобные побочные реакции редко приводили к прекращению терапии оланзапином, но необходимо с осторожностью применять оланзапин пациентам с клинически значимой гипертрофией простаты, узкоугольной глаукомой, паралитической непроходимостью кишечника в анамнезе или с родственными состояниями, вызванными холинергическим антагонизмом, которые могут ухудшаться в присутствии оланзапина. В ходе 5 плацебо-контролируемых исследований оланзапина у пациентов пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией (n = 1184), сообщалось о таких побочных реакциях, связанные с терапией, с частотой возникновения не менее 2% и со значимо более высокой частоте возникновения сравнению с пациентами группы плацебо: падение, сонливость, периферические отеки, нарушение походки, недержание мочи, летаргия, увеличение массы тела, астения, пирексия, пневмония, сухость во рту и зрительные галлюцинации. Уровень прекращения терапии из-за побочных явления был выше в группе, получавшей оланзапин, по сравнению с плацебо (13% по сравнению с 7% соответственно). У пациентов пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией, которые получают оланзапин, высокий уровень случаев смерти по сравнению с группой плацебо. Оланзапин не показан для лечения пациентов пожилого возраста с психозом, связанным с деменцией. Оланзапин не применялся в достаточном количестве случаев у пациентов с недавним инфарктом миокарда или нестабильной сердечных заболеваний. пациенты с вышеуказанными диагнозами были исключены из премаркетинговых клинических исследований. Следует с осторожностью применять оланзапин для лечения пациентов с сердечными заболеваниями из-за риска возникновения ортостатической гипотензии.

*Лабораторные исследования.* Рекомендуется контролировать глюкозу натощак и липидный профиль в начале лечения и периодически во время лечения.

*Гиперпролактинемия.* Как и другие средства со свойствами антагонистов допаминовых рецепторов D2, оланзапин повышает в крови уровень пролактина, и это повышение сохраняется при длительном применении. Гиперпролактинемия может подавлять гипоталамический гормон GnRH, результатом чего является снижение секреции питуитарной гонадотропина. Это, в свою очередь, может ингибировать репродуктивную функцию путем нарушения гонадного сперматогенеза как у мужчин, так и у женщин. Сообщалось о галакторею, аменорея, гинекомастия и импотенцию у пациентов, получавших препараты, повышающие уровень пролактина. Долговременная гиперпролактинемия, ассоциированная с гипогонадизмом, может привести к снижению плотности костей как у мужчин, так и у женщин.

*Дополнительные исследования/лабораторные данные.* Принимая во внимание, что в ходе некоторых исследований на животных наблюдалась нейтропения, ассоциированная с приемом других психотропных компонентов, и лейкопения, ассоциированная с приемом оланзапина (см. Токсикологические исследования на животных), гематологические параметры оценивались с особой внимательностью в премаркетинговых исследованиях оланзапина. В премаркетинговой базе данных оланзапина не было признаков риска возникновения клинически значимой нейтропении, связанной с лечением оланзапином.

#### *Токсикологические исследования на животных.*

Во время исследований оланзапина на животных основными гематологическими результатам были обратная периферическая цитопения в отдельных особей собак при дозировке 10 мг/кг (в 17 раз больше доза максимальной рекомендуемую дневную перорально дозу для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup>), дозозависимое снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов у мышей и лимфопения у крыс. В нескольких собаках, получавших дозы 10 мг/кг, развилась обратная нейтропения и/или обратная гемолитическая анемия период между 1 и 10 месяцами лечения. Дозозависимое снижение количества лимфоцитов и нейтрофилов было отмечено у мышей, получавших дозу 10 мг/кг (равна двукратной максимальной рекомендованной ежедневной пероральной дозе для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup>) в ходе исследований продолжительностью 3 месяца. Неспецифическая лимфопения, согласно снижению прироста массы тела, наблюдалась у крыс, получавших дозу 22,5 мг/кг (в 11 раз больше максимальной рекомендованной ежедневной перорально дозу для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup>) в течение 3 месяцев или 16 мг/кг (в 8 раз больше максимальной рекомендованной ежедневной перорально дозу для человека при расчете дозы в мг/м<sup>2</sup>) в течение 6 или 12 месяцев. Никаких доказательств цитотоксичности для костного мозга не было ни для одного из изученных видов. Клетки костного мозга были нормоцеллюлярни или гиперцеллюлярни, что говорить о том, что снижение циркулирующих клеток крови было, вероятно, связано с периферическими (не связанными с костным мозгом) факторами.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследований влияния оланзапина на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось. Поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение, пациентов следует предупредить об опасности, связанной с эксплуатацией механизмов, в т.ч.

автотранспортных средств.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Отсутствуют адекватные и хорошо контролируемые исследования действия оланзапина на беременных. Пациентки во время лечения оланзапином должны сообщить своему врачу о беременности или намерении забеременеть. Поскольку существующий опыт лечения беременных оланзапином ограничен, оланзапин во время беременности необходимо применять только тогда, когда ожидаемые результаты оправдывают потенциальный риск для плода.

У новорожденных, матери которых принимали антипсихотики (включая оланзапин) в течение третьего триместра беременности, существует риск возникновения побочных реакций, включая экстрапирамидные нарушения и/или синдром отмены, симптомы которых могут после рождения меняться по силе и продолжительности. Сообщалось о ажитации, артериальную гипертензию, гипотензию, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром или расстройство питания. Поэтому необходимо тщательно контролировать состояние новорожденных.

При исследовании здоровых женщин, которые кормили грудью, оланзапин был обнаружен в грудном молоке. Средняя доза для младенца (мг/кг) без риска для него оценивалась как 1,8% материнской дозы (мг/кг). Пациенткам рекомендуется не кормить младенцев грудью, если они принимают оланзапин.

Влияние на фертильность неизвестно.

## **Способ применения и дозы**

### Взрослые.

*Шизофрения.* Рекомендованная начальная доза оланзапина составляет 10 мг один раз в сутки.

*Маниакальные эпизоды.* Рекомендованная начальная доза оланзапина в качестве монотерапии составляет 15 мг в сутки или 10 мг в сутки при комбинированном лечении.

*Профилактика повторных приступов у пациентов с биполярными расстройствами.* Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг в сутки. Пациенты с биполярными расстройствами, получавших оланзапин для лечения маниакальных эпизодов, продолжают получать оланзапин в той же дозировке и для профилактики повторных приступов. При развитии нового маниакального,

депрессивного или смешанного эпизода лечение необходимо продолжать (при необходимости оптимизировав дозу) вместе с поддерживающей терапией для лечения симптомов нарушения настроения, если есть клиническая необходимость.

*Лечение шизофрении, маниакальных эпизодов и предупреждения рецидивов биполярного расстройства.* Ежедневную дозу определяют на основании клинического статуса в диапазоне от 5 до 20 мг в сутки. Увеличение рекомендованной начальной дозы проводят с интервалами не менее 24 часов только после клинического обследования. Оланзапин применяют независимо от приема пищи, поскольку прием пищи не влияет на абсорбцию препарата. При отмене препарата завершения терапии нужно проводить постепенно.

*Дети.* Применение оланзапина детям и подросткам (до 18 лет) не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по безопасности и эффективности. В ходе краткосрочных исследований у пациентов подросткового возраста отмечалось увеличение массы тела, изменения уровней пролактина и липидов по сравнению со взрослыми.

*Пациенты пожилого возраста.* Назначение меньшей начальной дозы (5 мг в день) обычно не требуется. Необходимость назначения меньшей начальной дозы следует рассматривать для пациентов старше 65 лет при наличии клинических показаний.

*Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью.* Меньшую начальную дозу (5 мг в сутки) можно назначать таким пациентам. При наличии умеренной печеночной недостаточности (цирроз, классы недостаточности А или В по шкале Чайлд-Пью) начальная доза должна составлять 5 мг повышать дозу необходимо с осторожностью.

*Пол.* Коррекция дозы в зависимости от пола пациента не требуется.

*Курильщики.* Коррекция дозы в зависимости от наличия/отсутствия привычки к курению не нужна.

Курение может стимулировать метаболизм оланзапина. Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг, и в случае необходимости следует увеличить дозу оланзапина.

Меньшую начальную дозу можно назначать пациентам с комбинацией факторов (женский пол, пожилой возраст, отсутствие привычки к курению), которые могут снижать метаболизм оланзапина. Повышение дозы таким пациентам, если это показано, нужно осуществлять постепенно, с осторожностью.

## **Дети**

Оланзапин не рекомендуется для лечения детей и подростков. Исследование пациентов в возрасте 13-17 лет показали различные побочные реакции, а именно: увеличение массы тела, изменения метаболических параметров и увеличение уровня пролактина. Результаты, которые были связаны с этими побочными действиями, не исследовали и остаются неизвестными.

## **Передозировка**

*Симптомы.* Очень часто (> 10% случаев) - тахикардия, агитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и сниженный уровень сознания, варьируется от седации до комы.

Другими значительными осложнениями передозировки делирий, судороги, кома, возможность развития нейролептического злокачественного синдрома, угнетение дыхания, аспирация, артериальная гипертензия или гипотензия, сердечная аритмия (<2% случаев передозировки) и кардиопульмональный шок. Летальный исход отмечались при острой передозировке на уровне 450 мг, но были и случаи выживания после острой передозировки после приема 2 г оланзапина перорально.

*Лечение.* Специфический антидот оланзапина отсутствует. Не рекомендуются препараты, вызывающие рвоту. Рекомендовано стандартные процедуры при передозировке (например промывание желудка, прием активированного угля). Было обнаружено, что одновременный прием активированного угля уменьшает биодоступность оланзапина при пероральном приеме на 50-60%.

Согласно клинических проявлений следует наладить симптоматическое лечение и мониторинг жизненно важных функций, включая лечение артериальной гипотензии и циркуляторной недостаточности, а также поддержания дыхания. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики с действием, характерным для бета-агонистов, так как бета-стимуляция может ухудшить проявления гипотонии. Для выявления возможных аритмий необходим мониторинг сердечно-сосудистой системы. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должен продолжаться до полного выздоровления пациента.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми побочными реакциями (наблюдались у  $\geq 1\%$  пациентов), связанными с применением оланзапина в ходе клинических исследований, были такие: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение уровня пролактина, холестерина (холестерина), глюкозы и триглицеридов в крови,

глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзиторное асимптоматическое повышение активности печеночных трансаминаз, сыпь, астения, утомляемость, гипертермия, артралгия, повышение уровня алкалинфосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, мочевой кислоты, КФК и отеки.

В таблице 1 суммированы основные побочные реакции и их частота, определенные в ходе клинических исследований и/или на основе постмаркетингового опыта.

Очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), частота неизвестна (частоту нельзя установить на основе имеющихся данных).

Таблица 1.

<b>Очень часто</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Редко</b>
<b>Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы</b>			
	Эозинофилия, лейкопения 10 нейтропения 10		Тромбоцитопе
<b>Со стороны иммунной системы</b>			
		Гиперчувствительность 11	
<b>Нарушение обмена веществ и расстройства пищеварения</b>			
Увеличение массы тела 1	Повышение уровня холестерина 2,3, повышение уровня глюкозы 4, повышение уровня триглицеридов 2,5, глюкозурия, повышение аппетита	Развитие или ухудшение течения диабета, редко связанного с кетоацидозом или запятой, включая некоторые летальные случаи 11	Гипотермия 12
<b>Со стороны нервной системы</b>			

Сонливость	Головокружение, акатизия 6, паркинсонизм 6, дискинезия 6	Эпилептические припадки, которые были в анамнезе или имелись факторы риска 11 дистония (включая окулярным симптомом) 11 поздняя дискинезия 11 амнезия 9, дизартрия, синдром усталых ног	Нейролептические злокачественный синдром 12, синдром отмены 7,12
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
		Кровотечение из носа 9	
Со стороны сердца			
		Брадикардия, пролонгация интервала QTc	Желудочковая тахикардия/фибрилляция, внезапная смерть
Со стороны сосудистой системы			
Ортостатическая гипотензия 10		Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и глубокий венозный тромбоз)	
Со стороны желудочно-кишечного тракта			
	Легкие, кратковременные антихолинергические эффекты, включая запоры и сухость во рту	Вздутие живота 9	Панкреатиты
Со стороны пищеварительной системы			
	Преходящие бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), особенно в начале лечения, периферические отеки		Гепатиты (включая гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный по типу печени) 11
Со стороны кожи и ее производных			
	Высыпания	Реакции светочувствительности, алопеция	Медикаментозная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани			
	Артралгия 9		Рабдомиолиз 1
Со стороны почек и мочевыделительной системы			
		Недержание мочи задержка мочи, затрудненное мочеиспускание 11	
Со стороны репродуктивной системы и молочных желез			
	Эректильная дисфункция у мужчин; снижение либидо у женщин и мужчин	аменорея увеличение груди; галакторея у женщин; гинекомастия/увеличение груди у мужчин	Приапизм 12
Общие расстройства и особенности применения			
	Астения, утомляемость, отеки, пирексия 10		
Исследование			
Повышение уровня пролактина в плазме 8	Повышение уровня алкалин- фосфатазы 10, повышение КФК 11 повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы 10, повышение уровня мочевой кислоты 10	Повышение общего билирубина	
Беременность, послеродовой и перинатальный период			
			Синдром отмен новорожденных

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

2 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 повідомлялося про різке підвищення рівня загального холестеролу натще з початкового рівня ( $\geq 5,17 - < 6,2$  ммоль/л) до високого рівня ( $\geq$

6,2 ммоль/л).

4 Спостерігалось у пацієнтів з нормальним початковим рівнем натще ( $< 5,56$  ммоль/л), який підвищувався до високого ( $\geq 7$  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).

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

6 Під час клінічних досліджень частота виникнення паркінсонізму і дистонії у пацієнтів, які 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 повідомлялося про гострі симптоми: підвищене потовиділення, безсоння, тремор, ажитацію, нудоту і блювання.

8 У ході клінічних досліджень (до 12 тижнів) визначено, що концентрація пролактину у плазмі крові перевищувала 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.

## **Срок годности**

2 года.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной упаковке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Нобел Илач Санаи ве Тиджарет А.Ш.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Квартал Санкаклар, пр. Эски Акчакоджа, №299, 81100 г. Стамбул, Турция.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).