

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Заласта® таблетки 5 мг и 10 мг
Olanzapine



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит:

Активное вещество: 5 мг или 10 мг оланзапина.

Вспомогательные вещества с известным действием: лактоза моногидрат.

1 таблетка 5 мг содержит 80,9 мг лактозы моногидрата.

1 таблетка 10 мг содержит 161,8 мг лактозы моногидрата.

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки 5 мг: Круглые, слегка двояковыпуклые, желтоватого цвета таблетки, с возможными единичными вкраплениями желтого цвета и надписью «5».

Таблетки 10 мг: Круглые, слегка двояковыпуклые, желтоватого цвета таблетки, с возможными единичными вкраплениями желтого цвета и надписью «10».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Взрослые

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

Оланзапин эффективен при поддерживающей и длительной терапии у пациентов, у которых наблюдался эффект от лечения на начальном этапе.

Оланзапин показан для лечения маниакального эпизода умеренной или тяжелой степени тяжести.

Оланзапин показан для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством, у которых наблюдалась эффективность применения оланзапина при лечении маниакального эпизода (см. раздел 5.1)

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Шизофрения: Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг в сутки.

20.07.2020

Стр 1 из 18



Маниакальный эпизод: Начальная доза составляет 15 мг в сутки в один прием при монотерапии или 10 мг в сутки - в составе комбинированной терапии (см. раздел 5.1).

Для профилактики рецидива биполярного расстройства: Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки. У пациентов, которые получали оланзапин для лечения маниакального эпизода, для профилактики рецидива терапию продолжают в той же дозе. В случае развития нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода лечение оланзапином продолжают (с корректировкой дозы при необходимости) с дополнительным лечением нарушений настроения в соответствии с клиническими показаниями. При лечении шизофрении, маниакального эпизода или профилактики рецидива у пациентов с биполярным расстройством, суточная доза может варьироваться в диапазоне 5 - 20 мг/сут в зависимости от клинического состояния пациента. Увеличивать дозу до уровня выше рекомендуемой начальной дозы рекомендуется только после надлежащей повторной клинической оценки; как правило, это следует делать с интервалами не менее 24 часов. Оланзапин можно принимать вне зависимости от приема пищи, поскольку пища не оказывает влияние на всасывание препарата. В случае необходимости отмены оланзапина рекомендуется постепенное снижение дозы препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Более низкая начальная доза (5 мг/сут), как правило, не назначается, однако может применяться для лечения пациентов в возрасте 65 лет и старше при наличии клинических оснований (см. также раздел 4.4).

Нарушение функции почек и/или печени

Для данных пациентов следует рассматривать применение более низкой начальной дозы (5 мг). В случае умеренной печеночной недостаточности (цирроз, класс А или В по шкале Чайлд-Пью) в качестве начальной дозы назначают 5 мг, увеличивая дозу с осторожностью.

Курение

Как правило, изменение начальной дозы и диапазона доз для курящих и некурящих пациентов не требуется. Курение может стимулировать метаболизм оланзапина. Рекомендуется клиническое наблюдение, и при необходимости можно рассмотреть увеличение дозы оланзапина (см. раздел 4.5).

При наличии более чем одного фактора, способного замедлить метаболизм (женский пол, пожилой возраст, некурение), следует рассмотреть необходимость снижения начальной дозы. При наличии показаний у данных пациентов дозу увеличивают с осторожностью.

(См. разделы 4.5 и 5.2.)

Пациенты детского возраста

Оланзапин не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте младше 18 лет, поскольку данных по его безопасности и эффективности недостаточно. В ходе краткосрочных исследований у пациентов подросткового возраста сообщалось о большей частоте случаев увеличения массы тела, изменений уровня липидов и пролактина в сравнении с исследованиями у взрослых пациентов (см. разделы 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- установленный риск развития закрытоугольной глаукомы.



4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Клиническое улучшение при лечении антипсихотическими средствами может наступать в период от нескольких дней до нескольких недель. Требуется тщательное наблюдение за пациентами в этот период.

Психоз и/или расстройства поведения на фоне деменции

Оланзапин не рекомендуется для применения у пациентов с психозом и/или расстройствами поведения на фоне деменции ввиду увеличения смертности и риска нарушения мозгового кровообращения. В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований (продолжительностью 6-12 недель) с участием пациентов пожилого возраста (средний возраст 78 лет) с психозом и/или расстройствами поведения на фоне деменции наблюдалось увеличение смертности в 2 раза у пациентов, получавших оланзапин, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (3,5% и 1,5%, соответственно). Более высокая смертность не была связана с дозой оланзапина (средняя суточная доза составляла 4,4 мг) или продолжительностью лечения. Факторы риска, которые могут оказывать влияние на увеличение смертности в данной популяции пациентов, включают возраст > 65 лет, дисфагию, седацию, недостаточность питания и обезвоживание, заболевания легких (например, аспирационную или неаспирационную пневмонию) или сопутствующее применение бензодиазепинов. Однако, частота новых случаев смерти была выше в группе пациентов, получавших оланзапин, чем в группе пациентов, получавших плацебо, вне зависимости от данных факторов риска.

В ходе тех же клинических исследований сообщалось о развитии цереброваскулярных нежелательных явлений (ЦВНЯ, например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), в том числе с летальным исходом. У пациентов, получавших оланзапин, наблюдалось увеличение частоты ЦВНЯ в 3 раза в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (1,3% и 0,4%, соответственно). У всех пациентов, получавших оланзапин и плацебо и перенесших цереброваскулярное явление, ранее были выявлены факторы риска. Возраст > 75 лет и сосудистая деменция/деменция смешанного типа были факторами риска развития ЦВНЯ при лечении оланзапином. В рамках данных исследований не была установлена эффективность оланзапина.

Болезнь Паркинсона

Применение оланзапина для лечения психозов, обусловленных применением агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона, не рекомендуется. В ходе клинических исследований очень часто и с более высокой частотой, чем в группе плацебо, отмечались случаи ухудшения течения паркинсонической симптоматики и галлюцинаций (см. раздел 4.8), а эффективность оланзапина в лечении психотических симптомов не превышала плацебо. Критериями включения в данные исследования были стабильная наименьшая эффективная доза антипаркинсонических лекарственных препаратов (агонистов дофаминовых рецепторов) и применение одних и тех же антипаркинсонических лекарственных препаратов и доз на протяжении всего исследования. Применение оланзапина начинали с 2,5 мг/сут с повышением дозы до 15 мг/сут по усмотрению исследователя.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС - потенциально угрожающее жизни заболевание, связанное с применением антипсихотических средств. О редких случаях ЗНС также сообщалось на фоне лечения оланзапином. Клинические проявления ЗНС включают гиперпирексию, мышечную ригидность, изменение психического состояния и признаки расстройства вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и сердечная аритмия). Дополнительные признаки могут включать повышение уровня креатинфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента наблюдается развитие признаков и симптомов ЗНС или повышенная

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

температура тела неустановленной этиологии без дополнительных клинических проявлений ЗНС, применение всех антипсихотических средств, включая оланзапин, следует прекратить.

Гипергликемия и сахарный диабет

Сообщалось о редких случаях гипергликемии и/или развития или обострения сахарного диабета, иногда сопровождающихся кетоацидозом или комой, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.8). В некоторых случаях отмечалось предшествующее увеличение массы тела, которое может быть предрасполагающим фактором. Рекомендуются надлежащее клиническое наблюдение в соответствии с применяемыми руководствами по применению антипсихотических средств, например, измерение уровня глюкозы в крови в начале лечения, через 12 недель после начала лечения оланзапином и затем - ежегодно. У пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая Заласта, необходимо проводить контроль признаков и симптомов гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия и слабость), а у пациентов, страдающих сахарным диабетом, или при наличии факторов риска развития сахарного диабета необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови. Необходим регулярный мониторинг массы тела, например, в начале лечения, через 4, 8 и 12 недель приема оланзапина и затем - ежеквартально.

Изменения уровня липидов

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения уровня липидов (см. раздел 4.8). При необходимости следует корректировать изменения уровня липидов, в особенности у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушений липидного обмена. У пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая Заласта, следует регулярно контролировать уровень липидов в соответствии с соответствующими руководствами по антипсихотической терапии, например, в исходный момент времени, через 12 недель после начала лечения оланзапином и затем - каждые 5 лет.

Антихолинергическое действие

Несмотря на тот факт, что оланзапин демонстрировал антихолинергическую активность *in vitro*, при проведении клинических исследований лечение оланзапином редко сопровождалось развитием явлений, связанных с его применением. Однако, клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными заболеваниями.

Нарушение функции печени

Прием оланзапина часто, в особенности на ранних этапах лечения, сопровождался преходящим бессимптомным повышением уровня аминотрансфераз печени, АСТ и АЛТ. При лечении пациентов с повышением уровня АЛТ и/или АСТ, признаками и симптомами нарушения функции печени, предсуществующими заболеваниями, сопровождающимися снижением функционального резерва печени, или применяющих потенциально гепатотоксичные препараты, следует соблюдать осторожность и проводить последующее наблюдение. В случае гепатита (включая гепатоцеллюлярное, холестатическое и смешанное поражение печени) лечение оланзапином следует прекратить.

Нейтропения

Оланзапин следует с осторожностью применять у пациентов с низким числом лейкоцитов и/или нейтрофилов вне зависимости от этиологии, у пациентов, получающих препараты, вызывающие развитие нейтропении, у пациентов с лекарственным подавлением функции костного мозга/токсичностью для костного мозга в анамнезе, с подавлением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией, а также у пациентов с гиперэозинофильными состояниями или миелопролиферативным заболеванием.

Нейтропения часто наблюдалась при сопутствующем применении оланзапина и вальпроевой кислоты (см. раздел 4.8).

Прекращение лечения

При резком прекращении приема оланзапина редко ($\geq 0,01$ и $< 0,1\%$) наблюдались такие острые симптомы, как повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревожность, тошнота или рвота.

Интервал QT

В ходе клинических исследований у пациентов, получавших оланзапин, нечасто (от 0,1 до 1%) отмечалось клинически значимое удлинение интервала QT (интервал QT с коррекцией по Фридерича ($QTcF$) ≥ 500 миллисекунд [мс] в любой момент времени после исходного у пациентов с $QTcF < 500$ мс в исходный момент времени) при отсутствии значимых различий частоты развития нежелательных явлений со стороны сердца в сравнении с плацебо. Однако, следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина одновременно с препаратами, способствующими удлинению интервала QTс, в особенности у пациентов пожилого возраста, пациентов с врожденным удлинением интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомagneмией.

Тромбоэмболия

Сообщалось о нечастых случаях временной связи между применением оланзапина и развитием венозной тромбоэмболии ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$). Причинно-следственная связь между развитием венозной тромбоэмболии и применением оланзапина не установлена. Однако, учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития венозной тромбоэмболии, необходимо выявить все возможные факторы риска развития ВТЭ (например, иммобилизация пациентов) и принять необходимые профилактические меры.

Общая активность ЦНС

Учитывая основное влияние оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в комбинации с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин проявляет антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов *in vitro*, он может антагонизировать действие прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судороги

Оланзапин следует с осторожностью применять у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. При лечении оланзапином судороги наблюдались нечасто. В большинстве случаев сообщалось о судорогах в анамнезе или факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия

В ходе сравнительных исследований продолжительностью 1 год и менее лечение оланзапином статистически значимо реже сопровождалось развитием дискинезии в ходе лечения. Однако, риск развития поздней дискинезии возрастает при длительном воздействии, поэтому при возникновении у пациента, применяющего оланзапин, признаков поздней дискинезии следует рассмотреть необходимость снижения дозы или прекращения приема оланзапина.

После прекращения лечения указанные симптомы могут временно усугубиться или даже вновь возникнуть.

Ортостатическая гипотензия

В ходе клинических исследований оланзапина у пациентов пожилого возраста нечасто отмечалось развитие ортостатической гипотензии. У пациентов старше 65 лет рекомендуется периодический контроль АД.

Внезапная сердечная смерть

В ходе пострегистрационного опыта сообщалось о случаях внезапной сердечной смерти пациентов, принимающих оланзапин. В ходе ретроспективного наблюдательного когортного исследования риск предполагаемой внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших

оланзапин, был приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов, не получавших антипсихотические средства. Согласно данным исследования, риск применения оланзапина был сопоставим с риском применения атипичных антипсихотических средств, включенных в объединенный анализ.

Пациенты детского возраста

Оланзапин не показан для лечения детей и подростков. В ходе исследований у пациентов в возрасте 13-17 лет наблюдалось развитие различных нежелательных реакций, в том числе увеличение массы тела, изменения метаболических показателей и повышение уровня пролактина (см. разделы 4.8 и 5.1).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лактоза

Заласта, таблетки, содержат лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы, не должны принимать данный препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия были проведены только у взрослых.

Потенциальные взаимодействия, влияющие на фармакокинетику оланзапина

Поскольку оланзапин метаболизируется изоферментом CYP1A2, вещества, способные специфично индуцировать или ингибировать данный изофермент, могут оказывать влияние на фармакокинетику оланзапина.

Индукция CYP1A2

Курение и применение карбамазепина может стимулировать метаболизм оланзапина, что может приводить к снижению концентрации оланзапина. Наблюдалось только незначительное или умеренное увеличение клиренса оланзапина. Клинические последствия, вероятно, будут ограниченными, однако рекомендуется клиническое наблюдение и, при необходимости, увеличение дозы оланзапина (см. раздел 4.2).

Ингибирование CYP1A2

Было показано, что флувоксамин, специфический ингибитор CYP1A2, значительно ингибирует метаболизм оланзапина. Среднее увеличение C_{max} оланзапина после применения флувоксамина составляло 54% у некурящих женщин и 77% у курящих мужчин. Среднее увеличение AUC оланзапина составляло 52% и 108%, соответственно. У пациентов, получающих флувоксамин или другие ингибиторы CYP1A2, такие как ципрофлоксацин, следует рассмотреть необходимость применения более низкой начальной дозы оланзапина. При начале лечения с применением ингибиторов CYP1A2 следует рассмотреть необходимость снижения дозы оланзапина.

Снижение биодоступности

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина при пероральном применении на 50-60%, принимать его следует как минимум за 2 часа до или через 2 часа после применения оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP2D6), однократные дозы антацидов (алюминий-, магнийсодержащих) или циметидин не оказывают значимого влияния на фармакокинетику оланзапина.

Потенциал воздействия оланзапина на другие лекарственные препараты

Оланзапин может антагонизировать действие прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Оланзапин не ингибирует основные изоферменты CYP450 *in vitro* (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Таким образом, не ожидается наличие специфического взаимодействия.

что подтверждается исследованиями *in vivo*, в рамках которых не было обнаружено ингибирование метаболизма следующих действующих веществ: трициклические антидепрессанты (в основном представляющие путь метаболизма по CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофиллин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Оланзапин продемонстрировал отсутствие взаимодействия при сопутствующем применении с препаратами лития или бипериденом.

Терапевтический контроль уровня вальпроевой кислоты в плазме крови показал, что сопутствующее применение оланзапина не требует коррекции дозы вальпроевой кислоты.

Общая активность ЦНС

Следует соблюдать осторожность у пациентов, употребляющих алкоголь или принимающих лекарственные препараты, угнетающие центральную нервную систему.

Сопутствующее применение оланзапина с антипаркинсоническими лекарственными препаратами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Интервал QTc

Следует соблюдать осторожность при сопутствующем применении оланзапина с лекарственными препаратами, способствующими удлинению интервала QTc (см. раздел 4.4).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Надлежащие контролируемые исследования у беременных женщин не проводились. Пациенток следует информировать о необходимости уведомления лечащего врача о наступлении или планировании беременности в ходе лечения оланзапином. Тем не менее, вследствие ограниченного опыта применения у человека, оланзапин следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Новорожденные, подвергнутые воздействию антипсихотических средств (в том числе оланзапина) в течение третьего триместра беременности, находятся в группе риска развития нежелательных реакций, в том числе экстрапирамидных и/или абстинентных симптомов, которые могут варьироваться по степени тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось о случаях развития тревожного возбуждения, гипертензии, гипотензии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома или нарушения пищевого поведения. Следовательно, следует осуществлять тщательный мониторинг новорожденных.

Грудное вскармливание

В ходе исследования у кормящих здоровых женщин было установлено, что оланзапин проникает в грудное молоко. Среднее воздействие на ребенка (мг/кг) в равновесном состоянии составляла 1,8% от дозы оланзапина, полученной матерью (мг/кг). При применении оланзапина пациенткам рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность

Данные о влиянии на репродуктивную функцию отсутствуют (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Каких-либо исследований влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение, пациентов необходимо информировать об опасности при работе с механизмами, включая управление транспортными средствами.

4.8 Нежелательные реакции

20.07.2020



а. Общая оценка безопасности

Взрослые

В ходе клинических исследований наиболее часто ($\geq 1\%$ пациентов) отмечались следующие неблагоприятные реакции, связанные с применением оланзапина: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышенный уровень пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов (см. раздел 4.4), глюкозурия, повышенный аппетит, головокружение, акатизия, болезнь Паркинсона, лейкопения, нейтропения (см. раздел 4.4), дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, преходящее бессимптомное повышение уровня аминотрансфераз печени (см. раздел 4.4), сыпь, астения, патологическая усталость, пирексия, артралгия, повышение уровня щелочной фосфатазы, высокий уровень гамма-глутамилтрансферазы, высокий уровень мочевой кислоты, высокий уровень креатинфосфокиназы и отек.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Табличный перечень нежелательных реакций

В таблице ниже представлен перечень нежелательных реакций и данных лабораторных анализов, составленный на основании спонтанных отчетов и результатов клинических исследований. В каждой группе частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания тяжести. Предусмотрены следующие группы частоты: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основании доступных данных).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>				
	Эозинофилия Лейкопения ¹⁰ Нейтропения ¹⁰		Тромбоцитопения ¹¹	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
		Гиперчувствительность ¹¹		
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>				
Увеличение массы тела ¹	Повышенный уровень холестерина ^{2,3} Повышенный уровень глюкозы ⁴ Повышенный уровень триглицеридов ^{2,5} Глюкозурия Повышенный аппетит	Развитие или обострение сахарного диабета, иногда сопровождающихся кетоацидозом или комой, в том числе с летальным исходом (см. раздел 4.4) ¹¹	Гипотермия ¹²	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Сонливость	Головокружение Акатизия ⁶ Болезнь Паркинсона ⁶ Дискинезия ⁶	Судороги, при этом в большинстве случаев сообщалось о судорогах в анамнезе или факторах риска развития судорог ¹¹ Дистония (включая	Злокачественный нейролептический синдром (см. раздел 4.4) ¹² Симптомы отмены ^{7, 12}	

20.07.2020

Стр 8 из 18



		движение глазных яблок) ¹¹ Поздняя дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Заикание ¹¹ Синдром усталых ног ¹¹		
Нарушения со стороны сердца			СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Желудочковая тахикардия/фиб-Беларусь	
		Брадикардия Удлинение интервала QTc (см. раздел 4.4)	риляция, внезапная смерть (см. раздел 4.4) ¹¹	
Нарушения со стороны сосудистой системы				
Ортостатическая гипотензия ¹⁰		Тромбоэмболия (в том числе легочная эмболия и тромбоз глубоких вен) (см. раздел 4.4)		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
		Эпистаксис ⁹		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
	Слабо выраженные преходящие антихолинергические эффекты, в том числе запоры и сухость во рту	Вздутие живота ⁹ Повышенное слюноотделение ¹¹	Панкреатит ¹¹	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Преходящее бессимптомное повышение уровня aminotransferаз печени (АЛТ, АСТ), в особенности на ранней стадии лечения (см. раздел 4.4)		Гепатит (в том числе гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное поражение печени) ¹¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	Сыпь	Реакция фоточувствительности Алопеция		Лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиз ¹¹	
20.07.2020	Для документов 			
			Стр 9 из 18	

<i>Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы</i>				
		Недержание мочи, задержка мочеиспускания Затрудненное начало мочеиспускания ¹¹		
<i>Беременность, послеродовые и перинатальные патологические состояния</i>				
			Синдром отмены	препарата у новорожденных (см. раздел 4.6)
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы</i>				
	Эректильная дисфункция у мужчин Пониженное либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия/увеличение груди у мужчин	Приапизм ¹²	
<i>Общие расстройства и реакции в месте введения</i>				
	Астения Патологическая усталость Отек Пирексия ¹⁰			
<i>Результаты лабораторных и инструментальных исследований</i>				
Повышенный уровень пролактина в плазме крови ⁸	Повышенный уровень щелочной фосфатазы ¹⁰ Высокий уровень креатинфосфатазы ¹¹ Высокий уровень гамма-глутамилтрансферазы ¹⁰ Высокий уровень мочевой кислоты ¹⁰	Повышенный уровень общего билирубина		

¹ Клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось во всех категориях индекса массы тела (ИМТ). После краткосрочного лечения (медиана продолжительности 47 дней) увеличение массы тела на $\geq 7\%$ в сравнении с исходным уровнем отмечалось очень часто (22,2%), на $\geq 15\%$ - часто (4,2%) и на $\geq 25\%$ - нечасто (0,8%). Случаи увеличения массы тела в сравнении с моментом начала терапии не менее чем на 7%, 15% и 25% в результате долгосрочного лечения (не менее 48 недель) наблюдались очень часто (64,4%, 31,7% и 12,3%, соответственно).

² При применении натошак средние показатели увеличения уровня липидов (общий холестерин, холестерин ЛПНП, триглицериды) были более высокими у пациентов без признаков дисрегуляции липидов в начале исследования.

³ В случае нормального исходного уровня при применении натошак ($< 5,17$ ммоль/л), который увеличивался до высокого ($\geq 6,2$ ммоль/л). Изменения уровня общего холестерина при применении натошак от пограничного в исходный момент времени ($\geq 5,17$ - $< 6,2$ ммоль/л) до высокого ($\geq 6,2$ ммоль/л) наблюдались очень часто.

20.07.2020

Для докумен

Стр 10 из 18

⁴ В случае нормального исходного уровня при применении натошак ($< 5,56$ ммоль/л), который увеличивался до высокого (≥ 7 ммоль/л). Изменения уровня глюкозы при применении натошак от пограничного в исходный момент времени ($\geq 5,56 - < 7$ ммоль/л) до высокого (≥ 7 ммоль/л) наблюдались очень часто.

⁵ В случае нормального исходного уровня при применении натошак ($< 1,69$ ммоль/л), который увеличивался до высокого ($\geq 2,26$ ммоль/л). Изменения уровня триглицеридов натошак от пограничного в исходный момент времени ($\geq 1,69$ ммоль/л) до высокого ($\geq 2,26$ ммоль/л) наблюдалось очень часто.

⁶ В ходе клинических исследований частота случаев развития болезни Паркинсона и дистонии у пациентов, получавших оланзапин, была номинально выше, чем в группе плацебо, однако данное различие не было статистически значимым. Случаи паркинсонизма, акатизии и дистонии у пациентов, получавших оланзапин, отмечались реже, чем у пациентов, получавших титрованные дозы галоперидола. С учетом отсутствия подробной информации о предшествующих индивидуальных острых и поздних экстрапирамидальных нарушениях движения на данный момент нельзя утверждать, что оланзапин вызывает меньше случаев поздней дискинезии и/или других поздних экстрапирамидальных синдромов.

⁷ Острые симптомы, такие как потение, бессонница, тремор, тревожность, тошнота и рвота наблюдались после резкого прекращения терапии оланзапином.

⁸ В клинических исследованиях продолжительностью до 12 недель концентрация пролактина превышала верхнюю границу нормы примерно у 30% получавших оланзапин пациентов с нормальным уровнем пролактина в начале исследования. У большинства пациентов эти случаи были выражены слабо, случаи двукратного и более значительного превышения верхней границы нормы не наблюдались.

⁹ Нежелательное явление, наблюдавшееся в клинических исследованиях, включенных в интегрированную базу данных в отношении оланзапина.

¹⁰ На основании оценки измеренных данных клинических исследований в интегрированной базе данных в отношении оланзапина.

¹¹ Нежелательное явление, выявленное в спонтанном пострегистрационном сообщении; для определения частоты использовалась интегрированная база данных по оланзапину.

¹² Нежелательное явление, выявленное в спонтанном пострегистрационном сообщении; расчет частоты произведен с учетом 95% доверительного интервала с использованием интегрированной базы данных по оланзапину.

Длительное воздействие (не менее 48 недель)

Доля пациентов с нежелательными клинически значимыми изменениями массы тела, уровня глюкозы, общего холестерина, холестерина ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов со временем увеличивалась. У пациентов, прошедших курс терапии продолжительностью 9-12 месяцев, скорость увеличения среднего уровня глюкозы в крови снижалась по прошествии примерно 6 месяцев.

Дополнительная информация в отношении особых популяций пациентов

В ходе клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией, лечение оланзапином было связано с большей частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций в сравнении с плацебо (см. раздел 4.4). Нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина, которые очень часто отмечались в данной группе пациентов, были нарушение походки и падения. Часто отмечались пневмония, повышенная температура тела, заторможенность, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи. В клинических исследованиях с участием пациентов с медикаментозным (агонист дофаминовых рецепторов) психозом, ассоциированным с болезнью Паркинсона, усугубление паркинсонической симптоматики и галлюцинации отмечались очень часто и чаще, чем в группе плацебо.

В клиническом исследовании с участием пациентов с биполярной манией проводилась комбинированная терапия вальпроатом в сочетании с оланзапином, на фоне которой частота случаев нейтропении составила 4.1%; потенциальным способствующим фактором могла

20.07.2020

Для докумен

Стр 11 из 18

быть высокая концентрация вальпроата в плазме. Применение оланзапина в комбинации с литием или вальпроатом привело к росту ($\geq 10\%$) частоты случаев ряда нежелательных явлений, таких как тремор, сухость во рту, повышенный аппетит и увеличение массы тела. Случаи расстройства речи также отмечались часто. В ходе лечения с применением оланзапина в комбинации с литием или дивальпроексом увеличение массы тела $\geq 7\%$ после начала исследования наблюдалось у 17,4% пациентов в фазе острой терапии (не более 6 недель). Длительная терапия оланзапином (не более 12 месяцев) с целью профилактики рецидива у пациентов с биполярным расстройством была связана с увеличением массы тела $\geq 7\%$ после начала исследования у 39,9% пациентов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты детского возраста

Применение оланзапина для лечения детей и подростков до 18 лет противопоказано. При том что клинические исследования, имевшие целью сравнение популяций подростков и детей, не проводились, данные, полученные в исследованиях с участием подростков, сравнивались с данными исследований с участием пациентов взрослого возраста.

В следующей далее таблице представлены неблагоприятные реакции, отмечавшиеся у подростков (13-17 лет) чаще, чем у взрослых пациентов, а также неблагоприятные реакции, имевшие место только в краткосрочных клинических исследованиях с участием пациентов подросткового возраста. Клинически значимое увеличение массы тела ($\geq 7\%$), как представляется, при сопоставимых показателях экспозиции имеет место в подростковой популяции чаще, чем во взрослой. Интенсивность проявления увеличения массы тела и доля пациентов подросткового возраста с клинически значимым ростом массы тела были выше при продолжительном воздействии (не менее 24 недель), чем при краткосрочном.

В каждой группе частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности. Предусмотрены следующие группы частоты: Очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$).

<u>Нарушения метаболизма и питания</u>
<i>Очень часто:</i> Увеличение массы тела ¹³ , повышенный уровень триглицеридов ¹⁴ , повышенный аппетит.
<i>Часто:</i> Повышенный уровень холестерина ¹⁵
<u>Нарушения со стороны нервной системы</u>
<i>Очень часто:</i> Седация (в том числе гиперсомния, заторможенность, сонливость).
<u>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</u>
<i>Часто:</i> Сухость во рту
<u>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</u>
<i>Очень часто:</i> Повышенный уровень аминотрансфераз печени (АЛТ/АСТ; см. раздел 4.4).
<u>Результаты лабораторных исследований</u>
<i>Очень часто:</i> Пониженный общий билирубин, повышенная GGT, повышенный уровни пролактина в плазме ¹⁶ .

¹³ После краткосрочного лечения (медиана продолжительности 22 дня) увеличение массы тела (кг) на $\geq 7\%$ в сравнении с исходным уровнем отмечалось очень часто (40,6%), на $\geq 15\%$ - часто (7,1%) и на $\geq 25\%$ - часто (2,5%). При длительном применении (не менее 24 недель) увеличение массы тела после начала исследования $\geq 7\%$ наблюдалось у 89,4% пациентов, $\geq 15\%$ - у 55,3% пациентов, $\geq 25\%$ - у 29,1% пациентов.

¹⁴ В случае нормального исходного уровня при применении натошак ($< 1,016$ ммоль/л), который увеличивался до высокого ($\geq 1,467$ ммоль/л); изменения уровня триглицеридов при применении натошак от пограничного в исходный момент времени ($\geq 1,016$ ммоль/л - $< 1,467$ ммоль/л) до высокого ($\geq 1,467$ ммоль/л).

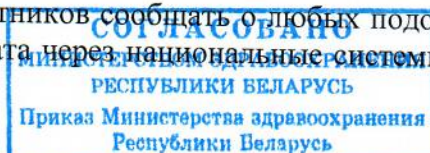


¹⁵ Изменения уровня холестерина при применении натошак от нормального в исходный момент времени ($< 4,39$ ммоль/л) до высокого ($\geq 5,17$ ммоль/л) отмечались часто. Изменения уровня общего холестерина при применении натошак от пограничного в исходный момент времени ($\geq 4,39 - < 5,17$ ммоль/л) до высокого ($\geq 5,17$ ммоль/л) наблюдались очень часто.

¹⁶ Повышенный уровень пролактина в плазме крови отмечался у 47,4% пациентов подросткового возраста.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.



4.9 Передозировка

Симптомы

Симптомы, которые наблюдаются очень часто ($>10\%$) при передозировке, включают тахикардию, тревожное возбуждение/агрессивность, дизартрию, различные экстрапирамидальные симптомы и снижение уровня сознания, от седации до комы.

К другим клинически значимым последствиям передозировки относятся делирий, судороги, кома, возможный злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, гипертензия или гипотензия, сердечная аритмия ($<2\%$ случаев передозировки), остановка сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при острой передозировке с выживанием составила 2 г оланзапина перорально.

Лечение

Специфического антидота оланзапина не существует. Вызывание рвоты не рекомендуется. Рекомендуется применение стандартных процедур для лечения передозировки (т.е. промывание желудка, применение активированного угля). Было доказано, что сопутствующее применение активированного угля снижает биодоступность оланзапина при пероральном применении на 50-60%.

С учетом клинических проявлений назначается симптоматическое лечение и мониторинг функций жизненно-важных органов, включая лечение гипотензии и циркуляторного коллапса, а также поддержку дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, дофамин или другие симпатомиметики с бета-агонистическим действием, поскольку бета-стимулирование может усугубить гипотензию. Для выявления возможных аритмий необходим мониторинг сердечно-сосудистой системы. Строгое врачебное наблюдение и мониторинг следует продолжать до выздоровления пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики, диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины. Код АТХ: N05AH03.

Фармакодинамическое действие

Оланзапин представляет собой антипсихотическое, противоманиакальное и стабилизирующее настроение средство, которое демонстрирует широкий профиль фармакологического действия на ряд систем рецепторов.

20.07.2020

Для докумен... Стр 13 из 18

В ходе доклинических исследований оланзапин продемонстрировал родство с рецепторами ($K_i < 100$ нМ) серотонина 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆; дофамина D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; холинергическими мускариновыми рецепторами M₁-M₅; α_1 -адренергическими и гистаминовыми рецепторами H₁. Исследования влияния оланзапина на поведение животных продемонстрировали наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5-HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. Оланзапин продемонстрировал более выраженную аффинность *in vitro* с серотониновыми рецепторами 5-HT₂, чем с дофаминовыми рецепторами D₂, и более выраженную активность *in vivo* в отношении рецепторов 5-HT₂, чем D₂. Согласно данным электрофизиологических исследований, оланзапин селективно снижает активность мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, одновременно оказывая незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторной функции. При испытании на антипсихотическую активность оланзапин снижал условную защитную реакцию при дозах ниже тех, что вызывают катаlepsию - эффект, свидетельствующий о развитии нежелательных реакций со стороны моторной функции. При испытании на анксиолитическую активность, в отличие от некоторых других антипсихотических средств, оланзапин повышал ответ.

В исследовании применения однократной дозы перорально (10 мг) у здоровых добровольцев с последующим проведением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) оланзапин демонстрировал большее связывание с серотониновыми рецепторами 5-HT_{2A}, чем D₂-дофаминовыми рецепторами. Кроме того, по результатам исследования у пациентов с шизофренией с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) установлено, что у пациентов, ответивших на оланзапин, отмечалась более низкое связывание со стриарными рецепторами D₂ в сравнении с пациентами, ответившими на другие антипсихотические средства и рисперидон, при этом сопоставимое с пациентами, реагирующими на клозапин.

Клиническая эффективность

В ходе двух из двух плацебо-контролируемых клинических исследований и в двух из трех клинических исследований с препаратом сравнения с участием более 2900 пациентов с шизофренией с положительной и отрицательной симптоматикой, применение оланзапина приводило к статистически значимому уменьшению выраженности как положительных, так и отрицательных симптомов.

В ходе международного двойного слепого сравнительного исследования с участием 1481 пациента с шизофренией, шизоаффективными и связанными с ними расстройствами с сопутствующими симптомами депрессии разной степени тяжести (средний балл по шкале Монгомери-Асберга для оценки депрессии — 16,6) проспективный вторичный анализ изменений оценок настроения в конечной точке в сравнении с исходным моментом времени продемонстрировал статистически значимое ($p=0,001$) улучшение состояния пациентов, получавших оланзапин (-6,0), в сравнении с пациентами, получавшими галоперидол (-3,1).

У пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами на фоне биполярного расстройства применение оланзапина продемонстрировало большую эффективность в уменьшении выраженности маниакальных симптомов в течение 3 недель в сравнении с плацебо и комплексом вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в соотношении 1:1 (дивалпроэкс). Также оланзапин продемонстрировал сопоставимую с галоперидолом эффективность по доле пациентов, достигших симптоматической ремиссии мании и депрессии через 6 и 12 недель применения. В ходе исследования комбинированной терапии с применением препаратов лития или вальпроевой кислоты в течение не менее 2 недель, добавление оланзапина в дозе 10 мг (в составе комбинированной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты) приводило к большему уменьшению выраженности симптомов мании, чем монотерапия с применением препаратов лития или вальпроевой кислоты, через 6 недель лечения.

20.07.2020

Для докумен... Стр 14 из 18

В ходе клинического исследования продолжительностью 12 месяцев по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальными эпизодами, достигших ремиссии при приеме оланзапина и впоследствии рандомизированных в группы оланзапина или плацебо, было продемонстрировано статистически значимое превосходство оланзапина над плацебо по первичной конечной точке - рецидиву биполярного расстройства. Оланзапин также продемонстрировал статистически значимое превосходство над плацебо по показателю профилактики рецидивов как маниакальных, так и депрессивных эпизодов.

В ходе другого клинического исследования продолжительностью 12 месяцев по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальными эпизодами, достигших ремиссии при приеме оланзапина в комбинации с препаратами лития и впоследствии рандомизированных в группы монотерапии оланзапином или препаратом лития, было продемонстрировано, что оланзапин статистически не уступал по эффективности препарату лития по первичной конечной точке - рецидиву биполярного расстройства (группа оланзапина - 30%, группа препарата лития - 38,3%; $p=0,055$).

В ходе клинического исследования комбинированной терапии продолжительностью 18 месяцев у пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами, состояние которых было стабилизировано оланзапином в комбинации со стабилизирующим настроением средством (препаратом лития или вальпроевой кислоты), долгосрочная комбинированная терапия с применением оланзапина и препаратов лития или вальпроевой кислоты не превосходила статистически более значимо монотерапию с применением препаратов лития или вальпроевой кислоты по показателю задержки рецидива биполярного расстройства, определяемому в соответствии с синдромными (диагностическими) критериями.

Пациенты детского возраста

Данные контролируемых исследований эффективности у подростков (от 13 до 17 лет) ограничены краткосрочными исследованиями у пациентов с шизофренией (6 недель) и манией, ассоциированной с биполярным расстройством 1-го типа (3 недели), проведенными с участием менее чем 200 подростков. Оланзапин применялся в адаптируемых дозах, начиная с 2,5 мг с увеличением до 20 мг/сут. На фоне применения оланзапина у подростков отмечалось более выраженное увеличение массы тела в сравнении с взрослыми. Изменения концентрации общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и пролактина (см. разделы 4.4 и 4.8) у подростков были более выраженными, чем у взрослых. Данные об устойчивости эффекта применения оланзапина или его долгосрочной безопасности отсутствуют (см. разделы 4.4 и 4.8). Данные о долгосрочной безопасности ограничены главным образом открытыми неконтролируемыми исследованиями.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При пероральном применении оланзапин хорошо всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 5-8 часов. Прием пищи не оказывает влияние на всасывание. Абсолютная биодоступность при пероральном применении в сравнении с внутривенным введением не установлена.

Распределение

Связывание оланзапина с белками плазмы крови составляло около 93% в диапазоне концентраций от около 7 до около 1000 нг/мл. Оланзапин преимущественно связывается с альбумином и с α_1 -кислым гликопротеином.

Метаболизм

Оланзапин метаболизируется в печени посредством конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который не проникает через

20.07.2020

Для докумен | Стр 15 из 18

гематоэнцефалический барьер. Цитохромы P450 - CYP1A2 и CYP2D6 - участвуют в образовании N-десметил- и 2-гидроксиметилметаболитов, оба из которых демонстрировали значительно менее выраженную фармакологическую активность *in vivo*, чем оланзапин, в ходе исследований на животных. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным соединением - оланзапином.

Выведение

При пероральном применении средний конечный период полувыведения оланзапина у здоровых субъектов варьировался в зависимости от возраста и пола.

У здоровых субъектов пожилого возраста (65 лет и старше) в сравнении с субъектами более молодого возраста увеличивался средний период полувыведения (51,8 и 33,8 ч) и снижался клиренс (17,5 и 18,2 л/ч). Фармакокинетическая вариабельность у субъектов пожилого возраста соответствовала диапазону, наблюдаемому у субъектов более молодого возраста. У 44 пациентов с шизофренией старше 65 лет применение оланзапина в дозах 5-20 мг/сут не приводило к различиям в профиле нежелательных явлений.

Средний период полувыведения у женщин в сравнении с мужчинами был несколько увеличен (36,7 и 32,3 ч), а клиренс - снижен (18,9 и 27,3 л/ч). Однако, профиль безопасности оланзапина (в дозах 5-20 мг) у пациентов женского пола (n=467) и у пациентов мужского пола (n=869) был сопоставимым.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина < 10 мл/мин) в сравнении со здоровыми добровольцами не наблюдались значимые различия среднего периода полувыведения (37,7 и 32,4 ч) или клиренса (21,2 и 25,0 л/ч). Исследование баланса масс продемонстрировало, что приблизительно 57% меченого радиоактивным изотопом оланзапина обнаруживается в моче, преимущественно в виде метаболитов.

Нарушение функции печени

Согласно данным небольшого исследования влияния нарушения функции печени у 6 субъектов с клинически значимым (класс А (n = 5) и В (n = 1) по шкале Чайлд-Пью) циррозом, отмечалось незначительное влияние на фармакокинетику оланзапина при пероральном применении (однократная доза 2,5 - 7,5 мг): Субъекты с легким или умеренным нарушением функции печени демонстрировали незначительное увеличение системного клиренса и периода полувыведения в сравнении с субъектами без нарушений функции печени (n = 3). Среди субъектов с циррозом было больше курящих (4/6; 67%), чем среди субъектов без нарушений функции печени (0/3; 0%).

Курение

У некурящих субъектов в сравнении с курящими (мужчины и женщины) средний период полувыведения увеличивался (38,6 и 30,4 ч), а клиренс снижался (18,6 и 27,7 л/ч).

Плазменный клиренс оланзапина у пожилых пациентов, женщин и у некурящих ниже, чем у молодых пациентов, мужчин и курящих. Вместе с тем, влияние возраста, пола и курения на клиренс и период полувыведения оланзапина является незначительным в сравнении с общей межиндивидуальной вариабельностью.

В ходе исследования с участием субъектов европейского, японского и китайского происхождения не наблюдались различия в фармакокинетики оланзапина.

Пациенты детского возраста

Подростки (от 13 до 17 лет): показатели фармакокинетики у подростков и у взрослых пациентов сопоставимы. Согласно данным клинических исследований, среднее воздействие оланзапина на подростков приблизительно на 27% выше, чем на взрослых. Демографические различия между взрослыми и подростками включают меньшую среднюю массу тела и меньшую распространенность курения среди подростков. Данные факторы, вероятно, приводят к повышенному среднему воздействию, наблюдаемому у подростков.

20.07.2020

Для документа Стр 16 из 18

5.3 Данные доклинической безопасности

Острая токсичность однократной дозы

Признаки пероральной токсичности у грызунов были характерны для сильнодействующих нейрорепрессивных соединений: гиподинамия, кома, тремор, клонические судороги, слюнотечение и ингибирование роста массы тела. Средняя летальная доза составляла приблизительно 210 мг/кг (мыши) и 175 мг/кг (крысы). Собаки переносили однократные пероральные дозы до 100 мг/кг без летального исхода. Клинические признаки включали седацию, атаксию, тремор, увеличение частоты сердечных сокращений, затрудненное дыхание, миоз и анорексию. У макаков однократные пероральные дозы до 100 мг/кг приводили к протрации и, при более высоких дозах, к нарушению сознания.

Токсичность повторной дозы

В исследованиях продолжительностью до 3 месяцев на мышах и до 1 года - на крысах и собаках, преобладающими эффектами были угнетение ЦНС, антихолинергические эффекты и периферические гематологические нарушения. Наблюдалось развитие переносимости угнетения ЦНС. При высоких дозах наблюдалось снижение показателей роста. Обратимые эффекты, согласующиеся с повышением уровня пролактина у крыс, включали снижение массы яичников и матки и морфологические изменения вагинального эпителия и молочной железы.

Гематологическая токсичность

Влияние на гематологические показатели было обнаружено у каждого вида, включая дозозависимое снижение числа циркулирующих лейкоцитов у мышей и неспецифическое снижение числа циркулирующих лейкоцитов у крыс; однако, подтверждения цитотоксичности для костного мозга не были обнаружены. Обратимая нейтропения, тромбоцитопения или анемия наблюдались у нескольких собак, получавших 8 или 10 мг/кг/сут (общее воздействие оланзапина [AUC] в 12-15 раз выше, чем у человека, получавшего дозу 12 мг). У собак с цитопенией не было обнаружено нежелательное действие на клетки-предшественники и пролиферирующие клетки костного мозга.

Репродуктивная токсичность

Оланзапин не обладает тератогенным действием. Седация оказывала влияние на способность к спариванию у самцов крыс. На эстральные циклы оказывали влияние дозы 1,1 мг/кг (в 3 раза превышающие максимальную дозу для человека), а на репродуктивные показатели крыс оказывали влияние дозы 3 мг/кг (в 9 раз превышающие максимальную дозу для человека). У потомства крыс, получавших оланзапин, наблюдались задержки развития плода и кратковременное снижение активности.

Мутагенность

Оланзапин не демонстрировал мутагенность или кластогенность в полном наборе стандартных испытаний, который включал испытания на обратные мутации у бактерий и испытания на млекопитающих *in vitro* и *in vivo*.

Канцерогенность

На основании результатов исследований на мышах и крысах было заключено, что оланзапин не является канцерогенным.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: целлактоза (альфа-лактоза моногидрата и порошок целлюлозы), крахмал прежелатинизированный, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

20.07.2020

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения



Стр 17 из 18

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света и влаги. Не требуется особых температурных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере (ОПА/А1/ПВХ и А1 фольга). 4 блистера в картонной коробке. 4 блистера в блистере-вкладыше в картонной коробке.



6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

20.07.2020



Стр 18 из 18