

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ОЛАНЗАПИН КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-002612

Торговое наименование: Оланзапин Канон

Международное непатентованное или группировочное наименование: оланзапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 5 мг

действующее вещество: оланзапин 5,0 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллулоза) низкозамещенная 2,5 мг, кальция гидрофосфат 40,0 мг, кроскармеллоза натрия 1,0 мг, маннитол 50,5 мг, натрия стеарилфумарат 1,0 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F32410 желтый 3,000 мг, в том числе: поливиниловый спирт 1,200 мг, макрогол (полизитиленгликоль) 0,606 мг, тальк 0,444 мг, титана диксид 0,705 мг, краситель железа оксид желтый 0,045 мг.

Дозировка 10 мг

действующее вещество: оланзапин 10,0 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллулоза) низкозамещенная 3,5 мг, кальция гидрофосфат 58,0 мг, кроскармеллоза натрия 1,5 мг, маннитол 75,5 мг, натрия стеарилфумарат 1,5 мг;

состав пленочной оболочки: Опадрай II 85F32410 желтый 5,000 мг, в том числе: поливиниловый спирт 2,000 мг, макрогол (полизитиленгликоль) 1,010 мг, тальк 0,740 мг, титана диксид 1,175 мг, краситель железа оксид желтый 0,075 мг.

Описание

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желто-го цвета. На поперечном разрезе желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотическое средство (нейролептик).

Код АТХ: N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено средство оланзапина к серотонин-новым 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>; дофаминовым D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>; мускариновым M<sub>1-5</sub>; адренергическим α<sub>1</sub> и гистаминовым H<sub>1</sub> рецептором. В экспериментах на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным средство и активностью в отношении серотониновых 5HT<sub>2</sub> рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D<sub>2</sub> рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других нейролептиков, оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «кансиолитического» теста. Оланзапин обеспечивает статистически достоверную редукцию как продуктивных (бред, галлюцинации и др.), так и негативных расстройств.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 мг до 20 мг показано, что концентрация оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе.

Распределение

При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и α<sub>1</sub>-кислым гликопротеином.

Метаболизм

Оланзапин метаболизируется в печени в результате процессов конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который теоретически не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP2D6 и CYP2D6 цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксисмитил метаболитов оланзапина. Оба метаболита в исследованиях на животных обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным веществом -оланзапином.

Выведение

После приема внутрь средний период полувыведения оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период полувыведения был замедленным (51,8 ч), а клиренс был снижен (17,5 л/ч) по сравнению с аналогичными показателями у лиц более молодого возраста (33,8 ч и 18,2 л/ч, соответственно). Фармакокинетическая вариабельность не менялась в зависимости от возраста. У пациентов, страдающих шизофренией в возрасте старше 65 лет терапия оланзапином в дозах от 5 мг/сутки до 20 мг/сутки не сопровождалась изменением профиля нежелательных реакций.

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения был замедленным (36,7 ч по сравнению с 32,3 ч), а клиренс оланзапина в плазме снижен (18,9 л/ч по сравнению с 27,3 л/ч). Однако профили безопасности у женщин и у мужчин при приеме оланзапина в дозах от 5 мг/сутки до 20 мг/сутки были сопоставимы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами отсутствовали значимые различия среднего периода полувыведения (37,7 ч по сравнению с 32,4 ч) и клиренса (21,2 л/ч по сравнению с 25,0 л/ч). Около 57 % меченого радиоизотопами оланзапина выводилось почками, в основном в виде метаболитов.

Пациенты с нарушением функции печени

Для изучения влияния нарушений функции печени на фармакокинетику оланзапина было проведено небольшое исследование. В нем участвовали пациенты с клинически выраженным циррозом печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Значимого влияния нарушения функции печени на фармакокинетику оланзапина при приеме внутрь в дозах от 2,5 до 7,5 мг обнаружено не было. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести незначительно увеличивался клиренс, время полувыведения было короче по сравнению с пациентами без нарушений функции печени. Курящих пациентов было больше в группе с циррозом печени, чем в группе без нарушений функции печени.

Курение

У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был больше, чем аналогичный показатель у курящих пациентов (38,6 ч и 30,4 ч), а клиренс - ниже (18,6 л/ч и 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме крови был ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих по сравнению с курящими. Однако степень влияния возраста, пола или курения на клиренс оланзапина в плазме и период полувыведения оланзапина невелика в сравнении с общей вариабельностью между пациентами.

В исследовании с участием лиц европейского, японского и китайского происхождения различий в фармакокинетике оланзапина, связанных с расовой принадлежностью, не установлено.

Показания к применению

Взрослые:

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

Оланзапин эффективен при поддерживающей и длительной терапии у пациентов с шизофренией, 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 он показал эффективность при лечении маниакального эпизода.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Детский возраст до 18 лет.

Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследований применения оланзапина у беременных женщин не проводилось. Пациентки должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения оланзапином им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу. Из-за недостаточного опыта применения оланзапина во время беременности, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода.

У новорожденных, чьи матери принимали нейролептики (включая оланзапин) в III триместре беременности, существует риск развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и симптомы синдрома «отмены», различные по тяжести и продолжительности. Сообщалось о случаях развития возбуждения, гипертонии, гипотонии, трепора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома, нарушения сосания. В связи с этим новорожденные, чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под наблюдением.

Грудное вскармливание

В исследовании было выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1,8% дозы оланзапина матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью во время терапии оланзапином.

Фертильность

Влияние на фертильность неизвестно.

Способ применения и дозы

Взрослые:

Оланзапин показан для лечения шизофрении.

Маниакальный эпизод: Начальная доза составляет 15 мг один раз в сутки.

Биполярное расстройство: Оланзапин показан для лечения маниакального эпизода у пациентов с биполярным расстройством.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 30 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 45 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 60 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 75 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 90 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 105 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 120 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 135 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 150 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 165 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 180 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 195 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 210 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 225 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 240 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 255 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 270 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 285 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 300 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 315 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 330 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 345 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 360 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 375 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 390 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 405 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 420 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 435 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 450 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 465 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 480 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 495 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 510 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 525 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 540 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 555 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 570 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 585 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 600 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 615 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 630 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 645 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 660 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 675 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 690 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 705 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 720 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 735 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 750 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 765 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 780 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 795 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 810 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 825 мг один раз в сутки.

При отсутствии эффекта дозу можно увеличить до 840 мг один раз в сутки.

<sup>10</sup> Нежелательные реакции, зафиксированные во время клинических исследований с оланzapином и оцененные по фактическому значению.

<sup>11</sup> Нежелательные реакции, зафиксированные при постмаркетинговом опыте применения с определенной частотой.

<sup>12</sup> Нежелательные явления, зафиксированные при постмаркетинговом опыте применения с частотой, определенной по верхней границе 95 % доверительного интервала.

**Долгосрочная экспозиция (не менее 48 недель)**

Количество пациентов, у которых отмечались нежелательные, клинически значимые изменения массы тела (увеличение), концентраций глюкозы, общего холестерина/ЛПНП/ЛПВП или триглицеридов, с течением времени увеличивалось. У взрослых пациентов, которые закончили 9-12 месячный курс терапии, скорость повышения концентрации глюкозы в крови замедлялась примерно через 6 месяцев.

**Нежелательные реакции у особых групп пациентов**

В клинических исследованиях у пожилых пациентов с деменцией терапия оланzapином была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций, чем при применении плацебо. Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланzapина у данной группы пациентов, были нарушения походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях с участием пациентов с психозом, индуцированных препаратами (агонистом дофамина), на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных реакций была выше на фоне применения оланzapина, чем в группе плацебо.

В одном из клинических исследований у пациентов с биполярной манией, комбинированная терапия оланzapина с валпроатом в 4,1 % случаев приводила к развитию нейтропении, потенциальным предрасполагающим фактором которой была высокая концентрация валпроата в плазме крови. Применение оланzapина в комбинации с препаратами лития или валпроата приводило к увеличению частоты ( $\geq 10\%$ ) развития трепора, сухости во рту, повышению аппетита и увеличению массы тела. Также часто сообщалось о расстройстве речи. Во время терапии оланzapином в комбинации с препаратаами лития или дivalproекса, увеличение исходной массы тела на  $\geq 7\%$  наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках кратковременного курса лечения (до 6 недель). Долгосрочный курс лечения оланzapином (до 12 месяцев) для предотвращения рецидивов у пациентов с биполярным расстройством приводил к увеличению исходной массы тела на  $\geq 7\%$  у 39,9 % пациентов.

**Передозировка**

Очень частыми симптомами при передозировке оланzapина ( $\geq 10\%$ ) были тахикардия, психомоторное возбуждение/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные расстройства и нарушения сознания разной степени тяжести (от седативного эффекта до комы).

Другие клинически значимые последствия передозировки оланzapина включали делирий, судороги, кому, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирацию, повышение и снижение артериального давления, сердечные аритмии ( $< 2\%$  случаев передозировки) и остановку сердца и дыхания. Минимальная доза при острой передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) - 2 г.

**Медицинская помощь при передозировке**

Специфического антидота для оланzapина не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Могут быть показаны стандартные процедуры при передозировке (промывание желудка, прием активированного угля).

Совместный прием активированного угля и оланzapина показал снижение биодоступности оланzapина при приеме внутрь до 50-60 %.

Следует обеспечить симптоматическое лечение и контроль функций жизненно важных органов в зависимости от клинической картины, включая лечение артериальной гипотензии и сосудистого коллапса и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики, которые являются агонистами бета-адренорецепторов, так как стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию. Необходимо обеспечить контроль сердечнососудистых показателей для выявления возможной аритмии. Тщательное наблюдение за состоянием пациента необходимо до полного его выздоровления.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

**Потенциальные взаимодействия, оказыывающие влияние на оланзапин**

Поскольку оланzapин метаболизируется с участием изофермента CYP1A2, метаболизм оланzapина может изменяться под действием ингибиторов или индукторов изоферментов цитохрома P450, проявляющих специфическую активность в отношении изофермента CYP1A2.

**Индукция изофермента CYP1A2**

Метаболизм оланzapина может быть индуцирован курением или применением карбамазепина, что может приводить к снижению концентрации оланzapина. Отмечалось лишь небольшое или умеренное увеличение клиренса оланzapина. Клинические проявления скорее всего будут ограниченными, однако рекомендован клинический мониторинг, и, в случае необходимости, повышение дозы оланzapина.

**Ингибирование изофермента CYP1A2**

Флуоксамин, специфический ингибитор изофермента CYP1A2, значимо подавляет метаболизм оланzapина. Максимальная концентрация оланzapина ( $C_{max}$ ) после применения флуоксамина в среднем увеличивалась на 54 % у некурящих пациентов женского пола и на 77 % у курящих пациентов мужского пола, а показатель AUC (площадь под кривой «концентрация-время») оланzapина в среднем увеличивался на 52 % и 108%, соответственно. Следует рассмотреть возможность назначения более низкой начальной дозы оланzapина у пациентов, применяющих флуоксамин или другие ингибиторы изофермента CYP1A2, например, ципрофлоксацин. В начале применения препаратов, относящихся к ингибиторам изофермента CYP1A2, на фоне приема оланzapина следует рассмотреть возможность снижения дозы последнего.

**Снижение биодоступности**

Активированный уголь снижает биодоступность оланzapина после приема внутрь на 50-60 % и должен применяться как минимум за 2 часа до или после применения оланzapина. Флюксетин (ингибитор изофермента CYP2D6), однократные дозы антидотов (аломиний, магнийсодержащие) или циметидин не оказывали значимого влияния на фармакокинетику оланzapина.

**Способность оланzapина влиять на другие лекарственные препараты**

Оланzapин может подавлять воздействие прямых и непрямых агонистов дофамина. Оланzapин не подавляет основные изоферменты CYP450 *in vitro* (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Согласно результатам исследований *in vivo* не ожидается особого взаимодействия с оланzapином следующих препаратов: трициклических антидепрессантов (метаболизируемых в основном с участием изофермента CYP2D6), варфарина (CYP2C9), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (CYP3A4 и 2C19).

Оланzapин не вступал во взаимодействие с литием и бипериденом.

Мониторинг концентрации валпроата в плазме крови не выявил необходимости коррекции дозы валпроата после начала его применения с оланzapином.

**Общая активность ЦНС**

Необходимо проявлять осторожность при применении оланzapина у пациентов, употребляющих алкоголь или получающих лекарственные препараты, которые вызывают угнетение центральной нервной системы.

Совместное применение оланzapина с противопаркинсоническими средствами у пациентов с болезнью Паркинсона и деменцией не рекомендуется.

**Интервал QTc**

Следует проявлять осторожность при применении оланzapина совместно с препаратами, способными удлинять интервал QTc.

**Особые указания**

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 на фоне деменции и/или нарушения поведения**

Оланzapин не показан для лечения психоза на фоне деменции и/или нарушений поведения ввиду повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалась в три раза более высокая частота цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов в группе оланzapина по сравнению с группой плацебо (1,3 % против 0,4 %, соответственно). Все пациенты с цереброваскулярными нарушениями, получавшие оланzapин и плацебо, имели предшествующие факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений. Возраст  $>75$  лет и деменция сосудистого или смешанного типа определялись как факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных явлений на фоне лечения оланzapином. В ходе данных исследований эффективность оланzapина не была установлена.

**Болезнь Паркинсона**

Не рекомендуется применение оланzapина при лечении психозов, индуцированных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона.

В клинических исследованиях усугубление симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинации отмечались очень часто и с более высокой частотой, чем в группе плацебо, а эффективность при лечении психотических симптомов оланzapином не превышала плацебо. В данных клинических исследованиях пациенты первоначально должны были достигнуть стабилизации на минимальной эффективной дозе препаратов для лечения болезни Паркинсона (агонисты дофамина) и продолжать их прием в той же дозе на протяжении всего исследования.

Начальная доза оланzapина составляла 2,5 мг в сутки и могла быть увеличена до максимальной - 15 мг в сутки по решению исследователя.

**Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)**

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) - потенциально угрожающий жизни состоянию, возникающему на фоне применения нейролептиков.

Редкие случаи ЗНС также возможны при применении оланzapина. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома

включают гиперпирексию, ригидность мышц, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, диафрагм и нарушение сердечного ритма). Дополнительные признаки могут включать повышение концентрации креатининфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома или значительное необъяснимое повышение температуры тела без других симптомов злокачественного нейролептического синдрома требуют отмены всех нейролептиков, включая оланzapин.

**Гипергликемия и сахарный диабет**

Нечасто отмечались случаи гипергликемии и/или развития или декомпенсации сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом. В некоторых случаях отмечалось повышение массы тела, которое могло послужить предрасполагающим фактором. Рекомендуется тщательный клинический мониторинг пациентов с сахарным диабетом и пациентов с факторами риска развития сахарного диабета в соответствии со следующими указаниями: измерение исходной концентрации глюкозы крови, через 12 недель после начала приема оланzapина и впоследствии ежегодно. У пациентов, принимающих антидепрессивные препараты, в том числе оланzapин, необходимо проверять наличие признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия, слабость). Пациентам с сахарным диабетом или факторами риска возникновения сахарного диабета необходимо регулярный мониторинг концентрации глюкозы крови. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела: перед началом лечения, через 4, 8 и 12 недель после начала приема оланzapина и впоследствии каждые 3 месяца.

**Изменение липидного профиля**

В ходе плацебо-контролируемых исследований, у пациентов, получавших оланzapин, наблюдалась нежелательные изменения липидного спектра. Изменения липидного профиля необходимо корректировать в соответствии с клинической необходимостью, особенно у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития нарушений липидного обмена. У пациентов, принимающих антидепрессивные препараты, в том числе оланzapин, необходимо регулярно проверять липидный профиль в соответствии с рекомендациями: перед началом лечения, через 12 недель после начала приема оланzapина и впоследствии каждые 5 лет.

**Антихолинергическая активность**

Несмотря на то, что оланzapин проявлял антихолинергическую активность в исследованиях *in vitro*, применение оланzapина в клинических исследованиях выявило низкую частоту связанных с ней осложнений. Однако, поскольку клинический опыт применения оланzapина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, следует соблюдать осторожность при назначении оланzapина пациентам с клинически значимой гипертрофии предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными состояниями.

**Нарушения функции печени**

Часто, особенно на ранних этапах терапии, отмечалось транзиторное бессимптомное повышение концентрации «печечных» аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)). Особая осторожность необходима при увеличении концентрации АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови у пациентов с симптомами нарушения функции печени, с ранее диагностированными состояниями, связанными с ограничением функционального резерва печени или у пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксическими препаратами. При диагностировании гепатита (в том числе гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанного) применение оланzapина следует прекратить.

**Нейтропения**

С осторожностью следует применять оланzapин у пациентов с низким числом лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови: у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению; у пациентов с лекарственным угнетением функции костного мозга в анамнезе; у пациентов с угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией; а также у пациентов с эозинофилией или миело-пролиферативными заболеваниями. О случаях развития нейтропении часто сообщалось при одновременном применении оланzapина и валпроата. Нарушения функции печени с ранее диагностированными состояниями, связанными с ограничением функционального резерва печени или у пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксическими препаратами. При диагностировании гепатита (*in vitro*, он может быть антагонистом эффектов прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

**Прекращение терапии**

В редких случаях ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ) при резком прекращении применения оланzapина отмечались следующие острые симптомы: погоотделение, бессонница, трепет, тревожность, тошнота или рвота.

**Интервал QT**

В клинических исследованиях клинически значимое удлинение интервала QTc (коррекция QT по формуле Фридерика [ $QTcF > 500$  миллисекунд]) в любой момент времени после начала лечения при исходном  $QTcF < 500$  мс) встречалось нечасто (0,1 % - 1 %) у пациентов, получавших оланzapин, с отсутствием значимых различий в сопутствующих осложнениях со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако следует соблюдать осторожность при назначении оланzapина совместно с препаратами, увеличивающими интервал QTc, особенно у пациентов пожилого возраста с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, застойной сердечной недостаточностью, гипертрофии сердца, гипокалиемией и гипомагниемией.

**Тромбоэмболия**

Нечасто ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ) сообщалось о случаях временной связи между развитием венозной тромбоэмболии и терапией оланzapином. Наличие причинно-следственной связи между приемом оланzapина и венозной тромбоэмболией не установлено. Однако учитывая что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития тромбоэмболии, следует выявлять все возможные факторы риска данного осложнения, в том числе, иммобилизацию пациентов, и принимать необходимые меры по профилактике.

**Общая активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС)**

С учётом основного действия оланzapина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланzapина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланzapин может проявлять антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов в условиях *in vitro*, он может быть антагонистом эффектов прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

**Судороги**

Оланzapин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженными воздействию факторов, снижающими порог судорожной активности. Случаи судорог нечасто встречались у пациентов, принимающих оланzapин, и в большинстве этих случаев сообщалось о наличии судорог в анамнезе или о факторах риска развития судорог.

**Поздняя дискинезия**

С равнительных исследованиях, продолжительностью до года, лечение оланzapином достоверно реже сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции. Однако следует учитывать увеличение риска поздней дискинезии при длительной терапии нейролептиками. При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется снижение дозы или отмена оланzapина. Симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестируют после отмены препарата.

**Постуральная гипотензия**

Постуральная гипотензия нечасто наблюдалась в клинических исследованиях оланzapина у пожилых пациентов. Рекомендуется периодически измерять артериальное давление у пациентов старше 65 лет.

**Внезапная сердечная смерть**

По результатам постмаркетинговых наблюдений оланzapина был зафиксирован случай внезапной смерти. В ретроспективном наблюдательном исследовании риск предполагаемой внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших оланzapин был приблизительно вдвое выше такового у пациентов, не принимавших нейролептики. В данном исследовании риск при применении оланzapина был сопоставим с риском при применении атипичных нейролептиков, включенных в объединенный анализ.

**Дети**

Оланzapин не рекомендуется к применению у детей и подростков. Исследования с участием пациентов в возрасте 13-17 лет выявили различные нежелательные реакции, включая прирост массы тела, изменения метаболических показателей и повышение концентрации пролактина.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Исследование влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентам, принимающим оланzapин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, поскольку оланzapин может вызывать сонливость и головокружение.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

По 7 или 28 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 6, 8 контурных яч