ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Заласта, 5 мг, таблетки
Заласта, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оланзапин.

Заласта, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг оланзапина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Заласта, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг оланзапина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Заласта, 5 мг, таблетки

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой 5. Допускаются вкрапления желтого цвета.

Заласта, 10 мг, таблетки

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета с гравировкой 10. Допускаются вкрапления желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Заласта показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг один раз в сутки.

Маниакальный эпизод

Начальная доза составляет 15 мг один раз в сутки при монотерапии или 10 мг в сутки в составе комбинированной терапии (с препаратом лития или вальпроатом).

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам, получающим оланзапин для лечения маниакального эпизода, для предотвращения рецидивов следует продолжать терапию в той же дозе. При развитии нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода следует продолжать терапию оланзапином (с коррекцией дозы в случае необходимости) на фоне дополнительной терапии для лечения симптомов расстройства настроения в соответствии с клиническими показаниями.

При лечении шизофрении, маниакального эпизода и для предотвращения рецидивов биполярного расстройства суточная доза может быть скорректирована в диапазоне от 5 мг до 20 мг в сутки. Повышение начальной дозы следует осуществлять только после надлежащего клинического обследования. Повышение дозы должно проводиться с интервалами не менее 24 часов. Оланзапин можно назначать вне зависимости от приема пищи, поскольку употребление пищи не оказывает влияние на всасывание препарата.

При прекращении лечения оланзапином дозу препарата следует снижать постепенно.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Минимальная начальная доза (5 мг в сутки) обычно не назначается, но ее применение должно быть рассмотрено у лиц в возрасте 65 лет и старше, если этого требует клиническое состояние конкретного пациента.

Пациенты с почечной и (или) печеночной недостаточностью

Пациентам с почечной и (или) печеночной недостаточностью следует начинать лечение с минимальной дозы (5 мг в сутки). При печеночной недостаточности средней степени тяжести (цирроз, нарушение функции печени класса А или В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, при необходимости дозу следует увеличивать с осторожностью.

Курение

Начальная доза и диапазон доз, как правило, не нуждаются в изменениях в зависимости от того, курит пациент или нет. Метаболизм оланзапина может быть ускорен курением. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, в случае необходимости доза оланзапина может быть увеличена.

При наличии факторов (более одного), способных приводить к замедлению метаболизма (женский пол, пожилой возраст, некурящие пациенты), может быть рекомендовано снижение начальной дозы. Повышение дозы у таких пациентов при наличии показаний необходимо проводить с осторожностью.

Дети

Применение препарата Заласта у детей в возрасте от 0 до 18 лет противопоказано (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует проглотить целиком, запивая водой. Принимать препарат можно независимо от приема пищи, желательно в одно и то же время.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к оланзапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.
- Возраст от 0 до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Психоз и (или) нарушения поведения, обусловленные деменцией

Оланзапин не показан пациентам с психозом и (или) поведенческими нарушениями, обусловленными деменцией, ввиду повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью от 6 до 12 недель) у пациентов пожилого возраста (средний возраст 78 лет) с психозом и (или) поведенческим нарушением, обусловленным деменцией, отмечалось двукратное повышение частоты летальных исходов у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с пациентами из группы плацебо (3,5 % против 1,5 % соответственно). Повышенная частота развития летальных исходов не зависела от дозы оланзапина (средняя суточная доза составляла 4,4 мг) и продолжительности лечения. Факторы риска, которые могут влиять на предрасположенность этой группы пациентов к более высокой смертности при лечении оланзапином, включают возраст старше 65 лет, дисфагию, седацию, недостаточное питание и обезвоживание, наличие патологии легких (например, пневмония с аспирацией или без нее) или сочетанное применение с бензодиазепинами; однако частота летальных исходов была выше у пациентов, получавших терапию оланзапином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, независимо от этих факторов риска.

В тех же клинических исследованиях отмечались цереброваскулярные нежелательные реакции (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи с летальным исходом. Отмечалось трехкратное увеличение частоты развития цереброваскулярных нежелательных реакций у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,3 % против 0,4 % соответственно). Все пациенты с цереброваскулярными нарушениями, получавшие оланзапин и плацебо, имели факторы риска их развития. Возраст старше 75 лет и деменция сосудистого или смешанного типа определялись как факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных реакций на фоне лечения оланзапином. В ходе данных исследований эффективность оланзапина не была установлена.

Болезнь Паркинсона

Применение оланзапина для лечения психозов, обусловленных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона, не рекомендуется. В клинических исследованиях усугубление симптоматики болезни Паркинсона и галлюцинации (см. раздел 4.8.) отмечались очень часто и с более высокой частотой, чем в группе плацебо, а эффективность при лечении психотических симптомов оланзапином не превышала таковую при приеме плацебо. В данных клинических исследованиях состояние пациентов первоначально должно было быть стабилизировано на минимальной эффективной дозе препаратов для лечения болезни Паркинсона (агонисты дофаминовых рецепторов), а также необходимо было продолжать прием тех же препаратов в той же дозе на протяжении всего

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

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. Редкие случаи ЗНС также были зарегистрированы и при применении оланзапина. Клинические проявления ЗНС: гипертермия, мышечная ригидность, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нестабильные пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и аритмии). Дополнительные признаки могут включать: увеличение сывороточной активности креатинфосфокиназы (КФК), миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента развиваются признаки и симптомы ЗНС или возникает необъяснимое повышение температуры тела без дополнительных проявлений ЗНС, все антипсихотические препараты, включая оланзапин, следует отменить.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто сообщалось о гипергликемии и (или) развитии или декомпенсации сахарного диабета, иногда сопровождавшегося кетоацидозом или диабетической комой, включая несколько летальных случаев (см. раздел 4.8.). 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: измерение исходной концентрации глюкозы в крови, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии ежегодно. Пациентов, получающих любые антипсихотические средства, включая оланзапин, следует наблюдать на предмет симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Пациентам с сахарным диабетом или факторами риска возникновения сахарного диабета необходим регулярный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела: перед началом лечения, через 4, 8 и 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 3 месяца.

Нарушение липидного обмена

В ходе плацебо-контролируемых исследований у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного обмена (см. раздел 4.8.). 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 антипсихотические препараты, в том числе оланзапин, следует осуществлять регулярный контроль липидного обмена в соответствии с действующими рекомендациями: перед началом лечения, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность

Несмотря на то, что оланзапин проявлял антихолинергическую активность в условиях *in vitro*, при проведении клинических исследований терапия оланзапином редко сопровождалась антихолинергическими побочными эффектами. Однако клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с гиперплазией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными состояниями.

Нарушение функции печени

Прием оланзапина часто, особенно на ранних этапах терапии, сопровождался транзиторным, бессимптомным увеличением активности «печеночных» аминотрансфераз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови. У

пациентов с повышением активности АЛТ и (или) АСТ в плазме крови, симптомами печеночной недостаточности, состояниями, вызывающими снижение функционального резерва печени, или у пациентов, применяющих потенциально гепатотоксичные препараты, следует соблюдать осторожность и проводить последующее наблюдение. У пациентов с гепатитом (включая печеночно-клеточное, холестатическое и смешанное поражение печени) лечение оланзапином следует отменить.

Нейтропения

Оланзапин следует с осторожностью применять у пациентов с низким показателем числа лейкоцитов и (или) нейтрофилов в крови (вне зависимости от причины); у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению; у пациентов с лекарственным угнетением функции костного мозга в анамнезе, а также с угнетением костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией; у пациентов с гиперэозинофильными состояниями или миелопролиферативным заболеванием. Нейтропения часто регистрировалась при одновременном применении оланзапина и вальпроевой кислоты (см. раздел 4.8.).

Прекращение терапии

При резкой отмене оланзапина редко (≥ 0,01 % и < 0,1 %) отмечались следующие симптомы: повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях клинически значимое удлинение интервала QTc (коррекция QT по формуле Фредерика [QTcF] ≥ 500 мс в любой момент времени после начала лечения при исходном QTcF < 500 мс) встречалось нечасто (0,1 % – 1 %) у пациентов, получавших оланзапин, с отсутствием значимых различий в сопутствующих осложнениях со стороны сердца по сравнению с плацебо. Однако следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина одновременно с препаратами, удлиняющими интервал QTc, особенно у пациентов пожилого возраста с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, хронической сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда, гипокалиемией или гипомагниемией.

Тромбоэмболия

На фоне терапии оланзапином нечасто (≥ 0,1 % и < 1 %) сообщалось о развитии венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Причинно-следственная связь между применением оланзапина и ВТЭ не установлена. Однако учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития ВТЭ, необходимо выявить все возможные факторы риска ВТЭ (например, иммобилизация пациента), принять необходимые превентивные меры.

Общая активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС)

С учетом основного действия оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин может проявлять антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов в условиях *in vitro*, он может быть антагонистом эффектов 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. Случаи судорог нечасто встречались у пациентов, принимающих оланзапин, и в большинстве этих случаев сообщалось о наличии судорог в анамнезе или о факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия

В сравнительных исследованиях продолжительностью до года лечение оланзапином достоверно реже сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции. Однако следует учитывать увеличение риска развития поздней дискинезии при длительной терапии нейролептиками. При развитии признаков поздней дискинезии рекомендуется снижение дозы или отмена оланзапина. Симптомы поздней дискинезии могут нарастать или манифестировать после отмены препарата.

Постуральная гипотензия

Постуральная гипотензия нечасто наблюдалась в клинических исследованиях оланзапина у пациентов пожилого возраста. Рекомендуется периодически измерять артериальное давление у пациентов старше 65 лет.

Внезапная смерть от сердечно-сосудистой недостаточности

Согласно пострегистрационному опыту применения оланзапина зарегистрированы случаи внезапной смерти от сердечно-сосудистой недостаточности. В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании риск предполагаемой внезапной смерти от сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов, получавших оланзапин, был приблизительно в два раза выше, чем у пациентов, не получавших антипсихотические средства. Риск применения оланзапина в исследовании был сопоставим с риском атипичных антипсихотических средств, включенных в объединенный анализ.

Дети

Оланзапин противопоказан у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет. В исследованиях у подростков в возрасте 13 – 17 лет отмечались различные нежелательные реакции, включая повышение массы тела, нарушение липидного обмена и гиперпролактинемию.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Потенциальные взаимодействия, оказывающие влияние на оланзапин

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

Индукция изофермента CYP1A2

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

Ингибирование изофермента CYP1A2

Флувоксамин, специфический ингибитор изофермента CYP1A2, значимо подавляет метаболизм оланзапина. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) оланзапина после применения флувоксамина в среднем увеличивалась на 54 % у некурящих пациенток женского

пола и на 77 % у курящих пациентов мужского пола, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) оланзапина в среднем увеличивалась на 52 % и 108 % соответственно. Следует рассмотреть возможность назначения более низкой начальной дозы оланзапина у пациентов, применяющих флувоксамин или другие ингибиторы изофермента CYP1A2, например, ципрофлоксацин. В начале применения препаратов, относящихся к ингибиторам изофермента CYP1A2, на фоне приема оланзапина следует рассмотреть возможность снижения дозы последнего.

Сниженная биодоступность

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина, принятого внутрь, на 50–60 %, поэтому его следует применять за 2 часа до или после приема оланзапина.

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

Способность оланзапина влиять на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Оланзапин может подавлять эффекты прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Оланзапин не подавляет основные изоферменты CYP450 в условиях *in vitro* (например, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). Согласно результатам исследований *in vivo* не ожидается особого взаимодействия с оланзапином следующих препаратов: трициклических антидепрессантов (метаболизируемых в основном с участием изофермента CYP2D6), варфарина (метаболизируемого в основном с участием изофермента CYP2C19), теофиллина (метаболизируемого в основном с участием изофермента CYP1A2) и диазепама (метаболизируемого в основном с участием изоферментов CYP3A4 и CYP2C19).

Оланзапин не вступает во взаимодействие с литием и бипериденом.

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

Общая активность ЦНС

Следует соблюдать осторожность у пациентов, потребляющих алкоголь или принимающих лекарственные препараты, угнетающие ЦНС.

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

Интервал QTc

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc (см. раздел 4.4.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования применения оланзапина у беременных женщин не проводились. Пациентки должны быть предупреждены, что в случае наступления или планирования беременности в период лечения оланзапином им необходимо сообщить об этом своему лечащему врачу. Тем не менее, вследствие недостаточного опыта применения оланзапина при беременности, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери значительно превосходит возможный риск для плода.

Новорожденные, матери которых принимали нейролептики (включая оланзапин) в течение III триместра беременности, подвержены риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и (или) симптомы синдрома «отмены», которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности после родов. Сообщалось о случаях развития возбуждения, мышечного гипертонуса, мышечного гипотонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома, нарушения сосания. В связи с этим новорожденные, чьи матери принимали оланзапин, должны находиться под медицинским наблюдением.

Лактация

В исследовании было выявлено, что оланзапин проникает в грудное молоко. Средняя доза, получаемая ребенком (мг/кг) в равновесном состоянии, составляла 1,8 % от дозы оланзапина, получаемой матерью (мг/кг). Пациенткам при применении оланзапина рекомендуется отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность

Сведения о влиянии на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Пациентам, принимающим оланзапин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение (оказывает влияние на психофизические способности).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми (отмеченные у ≥ 1 % пациентов) нежелательными реакциями, обусловленными применением оланзапина в клинических исследованиях, были: сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина (ХС), глюкозы и триглицеридов (ТГ) в плазме крови (см. раздел 4.4.), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения (см. раздел 4.4.), дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, транзиторное бессимптомное повышение активности «печеночных» аминотрансфераз в плазме крови (см. раздел 4.4.), кожная сыпь, астения, усталость, лихорадка, артралгия, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение активности γ-глутамилтрансферазы в плазме крови, гиперурикемия, повышение активности КФК в плазме крови, отеки.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные реакции и лабораторные данные, выявленные в клинических исследованиях и полученные в ходе спонтанных сообщений. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их серьезности. Частота встречаемости определена следующим образом:

очень часто (≥ 1/10);
часто (≥ 1/100, но < 1/10);
нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100);
редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000);

очень редко (< 1/10 000);
частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				
-	Эозинофилия Лейкопения[10] Нейтропения[10]	-	Тромбоцитопения[11]	-
Нарушения со стороны иммунной системы				
-	-	Гиперчувствительность[11]	-	-
Нарушения метаболизма и питания				
Увеличение массы тела[1]	Повышение сывороточной концентрации ХС[2,3] Повышение концентрации глюкозы в крови[4] Повышение концентрации ТГ в плазме крови[2,5] Глюкозурия Повышение аппетита	Развитие или ухудшение течения уже имеющегося сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или диабетической комой, в том числе с летальным исходом[11] (см. раздел 4.4.)	Гипотермия[12]	-
Нарушения со стороны нервной системы				
Сонливость	Головокружение Акатизия[6] Паркинсонизм[6] Дискинезия[6]	Судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог[11] Дистония (включая окулогирный криз)[11] Поздняя дискинезия[11] Амнезия[9] Заикание[11] Дизартрия Синдром беспокойных ног[11]	ЗНС (см. раздел 4.4.)[12] Синдром «отмены»[7,12]	-
Нарушения со стороны сердца				
-	-	Брадикардия	Желудочковая тахикардия/	-

		Удлинение интервала QTc (см. раздел 4.4.)	фибрилляция желудочков, внезапная смерть[11] (см. раздел 4.4.)	
Нарушения со стороны сосудов				
Ортостатическая гипотензия[10]	-	Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен) (см. раздел 4.4.)	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
-	-	Носовое кровотечение[9]	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
-	Легкие, преходящие антихолинергические эффекты, включая запор и сухость слизистой оболочки полости рта	Вздутие живота[9] Гиперсаливация[11]	Панкреатит[11]	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
-	Преходящее бессимптомное повышение сывороточной активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения (см. раздел 4.4.)	-	Гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный)[11]	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
-	Кожная сыпь	Реакция фоточувствительности Алопеция	-	Лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани				
-	Артралгия[9]	-	Рабдомиолиз[11]	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
-	-	Недержание мочи Задержка мочи Задержка начала мочеиспускания[11]	-	-
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния				

-	-	-	-	Синдром «отмены» у новорожденных (см. раздел 4.6.)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				
-	Эректильная дисфункция Снижение либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия/увеличение груди у мужчин	Приапизм	-
Общие нарушения и реакции в месте введения				
-	Астения Усталость Отек Лихорадка[10]	-	-	-
Лабораторные и инструментальные данные				
Увеличение концентрации пролактина в плазме крови[8]	Повышение сывороточной активности щелочной фосфатазы[10] Повышение сывороточной активности КФК[11] Повышение сывороточной активности гаммаглутамил-трансферазы[10] Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови[10]	Повышение сывороточной концентрации общего билирубина	-	-

[1] У всех групп пациентов, независимо от исходного индекса массы тела, наблюдалось клинически значимое увеличение массы тела. После краткосрочного курса терапии (средняя продолжительность 47 дней) увеличение массы тела на 7 % и более от исходного значения наблюдалось очень часто (22,2 %), на 15 % и более – часто (4,2 %) и на 25 % и более – нечасто (0,8 %). У пациентов, получающих длительное лечение (не менее 48 недель), повышение на ≥ 7 %, ≥ 15 % и ≥ 25 % было очень частым (64,4 %, 31,7 % и 12,3 % соответственно).

[2] Среднее повышение сывороточной концентрации липидов натощак (общего ХС, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ТГ) было более выраженным у пациентов без исходных признаков нарушения липидного обмена.

[3] Часто наблюдалось увеличение сывороточной концентрации общего ХС от нормальных значений натощак (< 5,17 ммоль/л) до повышенных (≥ 6,2 ммоль/л). Изменение концентрации общего ХС натощак от пограничных показателей (от ≥ 5,17 до < 6,2 ммоль/л) до повышенных (≥ 6,2 ммоль/л) было очень частым.

[4] Часто наблюдалось увеличение концентрации глюкозы в крови натощак от нормальных значений (< 5,56 ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы натощак от пограничных показателей (от ≥ 5,56 до < 7 ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л) было очень частым.

[5] Часто наблюдалось увеличение сывороточной концентрации ТГ натощак от нормальных значений (< 1,69 ммоль/л) до повышенных (≥ 2,26 ммоль/л). Изменение сывороточной концентрации ТГ натощак от пограничных показателей (от ≥ 1,69 до < 2,26 ммоль/л) до повышенных (≥ 2,26 ммоль/л) было очень частым.

[6] Частота паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимавших оланзапин в клинических исследованиях, была количественно выше, но статистически значимо от плацебо не отличалась. У пациентов, принимавших оланзапин, паркинсонизм, акатизия, дистония наблюдались реже, чем у пациентов, получавших подобранные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных двигательных нарушений, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздней дискинезии и (или) других поздних экстрапирамидных синдромов.

[7] При резкой отмене оланзапина наблюдались такие симптомы, как повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота и рвота.

[8] В клинических исследованиях продолжительностью до 12 недель концентрация пролактина в плазме крови превышала верхнюю границу нормы приблизительно у 30 % пациентов с нормальным исходным показателем сывороточной концентрации пролактина. У большинства таких пациентов повышение сывороточной концентрации пролактина было умеренным и не превышало верхние границы нормы более чем в 2 раза.

[9] Нежелательные реакции, зарегистрированные во время клинических исследований оланзапина.

[10] Нежелательные реакции, зарегистрированные во время клинических исследований оланзапина и оцененные по фактическому значению.

[11] Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном наблюдении. Частота установлена с использованием интегрированной базы данных оланзапина.

[12] Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном наблюдении. Частота установлена с верхней границей 95 % доверительного интервала с использованием интегрированной базы данных оланзапина.

Длительная терапия (не менее 48 недель)

Количество пациентов, у которых отмечалось увеличение массы тела, повышение концентрации глюкозы в крови, общего ХС/ЛПНП/липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) или ТГ в плазме крови, 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.

Особые группы пациентов

В клинических исследованиях у пациентов пожилого возраста с деменцией терапия оланзапином в сравнении с плацебо приводила к повышенной частоте летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций (см. раздел 4.4.). Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина в этой группе пациентов, были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, вялость, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях с участием пациентов с психозом, индуцированным лекарственными препаратами (агонистами дофаминовых рецепторов), на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных реакций была выше на фоне применения оланзапина, чем в группе плацебо.

В одном из клинических исследований у пациентов с биполярной манией комбинированная терапия вальпроевой кислотой и оланзапином в 4,1 % случаев приводила к нейтропении. Возможная причина нейтропении – высокая плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Применение оланзапина одновременно с препаратами лития или вальпроевой кислотой приводило к увеличению частоты развития (≥ 10 %) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышенному аппетиту и повышению массы тела. Кроме того, часто сообщалось о расстройстве речи. При комбинированной терапии оланзапином и препаратом лития или комплексом вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в соотношении 1:1 увеличение массы тела ≥ 7 % от исходной массы тела наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках непродолжительного курса лечения (до 6 недель). Длительная терапия оланзапином (до 12 месяцев) в целях профилактики рецидива у пациентов с биполярным расстройством приводила к повышению ≥ 7 % от исходной массы тела у 39,9 % пациентов.

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. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Телефон: +375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Очень частыми симптомами (≥ 10 %) при передозировке оланзапина являются тахикардия, ажитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и нарушение сознания разной степени тяжести (от седации до комы).

Другие клинически значимые последствия передозировки оланзапина включали делирий, судороги, ЗНС, угнетение дыхания, аспирацию, артериальную гипертензию или гипотензию, 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 оланзапина.

Лечение

Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Показаны стандартные при передозировке процедуры, например, промывание желудка, прием активированного угля. Одновременный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50–60 %.

Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль жизненно важных функций организма, включая коррекцию артериальной гипотензии, нарушения кровообращения и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие адреномиметики, которые являются агонистами бета-адренорецепторов, поскольку стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию. Необходимо обеспечить контроль сердечно-сосудистых показателей для выявления возможных аритмий. Тщательное наблюдение за состоянием пациента необходимо до полного его выздоровления.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH03.

Механизм действия и фармакодинамические свойства

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным и стабилизирующим настроение средством, обладающим широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина (K_i < 100 нмоль/л) к серотониновым 5-$HT_{2A/2C}$, 5-HT_3, 5-HT_6 рецепторам; дофаминовым D_1, D_2, D_3, D_4, D_5 рецепторам; мускариновым M_{1-5} рецепторам; α_1-адрено- и H_1-гистаминовым рецепторам. В исследованиях на животных, в которых оценивалось влияние оланзапина на поведение, последний проявлял антагонизм по отношению к серотониновым, дофаминовым и м-холинорецепторам, что согласуется с профилем связывания с рецепторами.

В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении 5-HT_2-серотониновых рецепторов по сравнению с D_2-дофаминовыми рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает активность мезолимбических (А10) дофаминергических нейронов, и в то же время оказывает незначительное действие на стриарные (А9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных (двигательных) функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах, ниже тех, что вызывают каталепсию (эффект, свидетельствующий о моторных (двигательных) нежелательных реакциях). В отличие от некоторых других антипсихотических средств оланзапин повышает ответ в «анксиолитическом» тесте.

В исследовании у здоровых добровольцев с однократным приемом (10 мг) с последующим проведением позитронно-эмиссионной томографии оланзапин больше связывался с 5-HT_{2A}-серотониновыми, нежели D_2-дофаминовыми рецепторами. Кроме того, по результатам исследования у пациентов с шизофренией с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии установлено, что у пациентов, ответивших на оланзапин, отмечалась более низкая связь со стриарными D_2-рецепторами по сравнению с пациентами, ответившими на другие антипсихотические препараты и рисперидон, при этом сопоставимая с пациентами, ответившими на клозапин.

Клиническая эффективность

В двух из двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях и в двух из трех сравнительных клинических исследованиях с участием более 2900 пациентов с шизофренией, у которых отмечалась как продуктивная, так и негативная симптоматика, применение оланзапина приводило к статистически значимому уменьшению выраженности обоих типов нарушений.

В международном двойном слепом сравнительном исследовании с участием 1481 пациента с шизофренией, шизоаффективными и связанными с ними расстройствами и ассоциированными с указанными состояниями симптомами депрессии (средний балл по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии – 16,6) при проведении проспективного вторичного анализа изменений в счете по оценке настроения в конце исследования, по сравнению с исходными значениями, было показано статистически значимое (p = 0,001) улучшение состояния пациентов на фоне приема оланзапина (-6,0) по сравнению с галоперидолом (-3,1).

Применение оланзапина в течение 3 недель у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом при биполярном расстройстве было более эффективным в уменьшении выраженности маниакальных проявлений по сравнению с плацебо и комплексом вальпроата

натрия и вальпроевой кислоты в соотношении 1:1. Также оланзапин показал сопоставимую с галоперидолом эффективность по доле пациентов, достигших симптоматической ремиссии в отношении мании и депрессии на 6 и 12 неделях применения. Применение оланзапина в дозе 10 мг в составе комбинированной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты в течение, по меньшей мере, 2 недель приводило к большему уменьшению выраженности проявлений мании, чем монотерапия препаратами лития или вальпроевой кислоты после 6 недель применения последних.

В 12-месячном клиническом исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема оланзапина, и впоследствии рандомизированных в группы оланзапина или плацебо, было показано статистически значимое превосходство оланзапина над плацебо в отношении достижения первичной конечной точки – рецидива биполярного расстройства. Было также показано преимущество применения оланзапина над плацебо в отношении профилактики рецидивов как маниакальных, так и депрессивных эпизодов.

В другом 12-месячном клиническом исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с маниакальным эпизодом, достигших ремиссии на фоне приема оланзапина в комбинации с препаратами лития, и впоследствии рандомизированных в группы монотерапии оланзапином или препаратом лития, было показано, что оланзапин статистически не уступал по эффективности препарату лития в отношении достижения первичной конечной точки – рецидива биполярного расстройства (группа оланзапина – 30 %, группа препарата лития – 38,23 %; p = 0,055).

В 18-месячном клиническом исследовании комбинированной терапии оланзапином в сочетании с нормотимическим средством (препаратом лития или вальпроевой кислотой) у пациентов с маниакальным или смешанным эпизодом не было показано статистически значимого превосходства долгосрочной комбинированной терапии над монотерапией препаратом лития или вальпроевой кислоты в отношении времени наступления рецидива биполярного расстройства, определяемого в соответствии с диагностическими (синдромальными) критериями.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь оланзапин хорошо всасывается, его C_{max} достигается через 5–8 часов. Прием пищи не влияет на абсорбцию. Абсолютную биодоступность при приеме внутрь в сравнении с внутривенным введением не определяли.

Распределение

Связь оланзапина с белками плазмы крови составляет 93 % (в диапазоне концентраций 7–1000 нг/мл). Оланзапин преимущественно связывается с альбумином и с α_1-кислым гликопротеином.

Биотрансформация

Оланзапин метаболизируется в печени посредством конъюгации и окисления. Основным циркулирующим метаболитом является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 системы цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксиметил метаболитов оланзапина. В исследованиях на животных оба метаболита обладали значительно менее выраженной фармакологической активностью в условиях *in vivo*, чем оланзапин. Основная фармакологическая активность препарата обусловлена исходным соединением – оланзапином.

Элиминация

После приема внутрь средний период полувыведения (T½) оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) по сравнению с лицами более молодого возраста увеличивался средний T½ (51,8 часа против 33,8 часа) и снижался клиренс (17,5 л/час против 18,2 л/час). Фармакокинетическая вариабельность у добровольцев пожилого возраста соответствовала диапазону лиц более молодого возраста. У пациентов с шизофренией старше 65 лет применение оланзапина в дозах от 5 до 20 мг в сутки не приводило к отличиям в профиле нежелательных реакций.

Пол

Средний T½ у женщин, по сравнению с мужчинами, несколько увеличен (36,7 часа против 32,3 часа), а клиренс снижен (18,9 л/час против 27,3 л/час). Однако профиль безопасности оланзапина (в дозах 5–20 мг/сут) у пациентов женского пола (n = 467) сопоставим с таковым у пациентов мужского пола (n = 869).

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 10 мл/мин), по сравнению со здоровыми добровольцами, значимых различий в среднем T½ (37,7 часа против 32,4 часа) или клиренсе (21,2 л/час против 25,0 л/час) не отмечалось. Исследование баланса масс показало, что приблизительно 57 % меченного радиоизотопами оланзапина выводилось почками, главным образом, в виде метаболитов.

Печеночная недостаточность

Небольшое исследование влияния нарушения функции печени при приеме оланзапина внутрь (2,5–7,5 мг однократно) у 6 пациентов с клинически значимым циррозом с нарушением функции печени класса А (n = 5) и класса В (n = 1) по классификации Чайлд-Пью выявило незначительное влияние на фармакокинетику: у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести отмечались незначительное увеличение системного клиренса и укорочение T½ по сравнению с пациентами без нарушения функции печени (n = 3). Среди лиц с циррозом печени было больше курящих (4/6; 67 %), чем среди лиц без нарушения функции печени (0/3; 0 %).

Курение

У курящих лиц с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) увеличивался средний T½ (39,3 часа) и снижался клиренс (18 л/час) аналогично некурящим здоровым лицам (48,8 часа и 14,1 л/час соответственно).

У некурящих пациентов, по сравнению с курящими (мужчины и женщины), средний T½ удлинялся (38,6 часа против 30,4 часа), а клиренс снижался (18,6 л/час против 27,7 л/час).

Плазменный клиренс оланзапина ниже у лиц пожилого возраста по сравнению с более молодыми, у мужчин по сравнению с женщинами и у некурящих по сравнению с курящими. Однако зависимость клиренса и T½ оланзапина от возраста, пола и курения по сравнению с общей межиндивидуальной вариабельностью небольшая.

Раса

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Заласта, 5 мг, таблетки

Целлактоза:
- альфа-лактозы моногидрат
- целлюлоза

Крахмал прежелатинизированный
Крахмал кукурузный
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

Заласта, 10 мг, таблетки

Целлактоза:
- альфа-лактозы моногидрат
- целлюлоза

Крахмал прежелатинизированный
Крахмал кукурузный
Кремния диоксид коллоидный
Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание упаковки

7 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 4 или 8 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения
АО «КРКА, д.д., Ново место»
Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место
Телефон: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь
Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь
220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315
Телефон: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001778)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Заласта доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.