

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оланзапин Медисорб

Регистрационный номер: ЛП-005204
Торговое наименование: Оланзапин Медисорб
Международное непатентованное наименование: оланзапин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на 1 таблетку:
Действующее вещество: оланзапин 5,0 мг или 10,0 мг
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный), крахмал картофельный, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), кро-скармеллоза натрия, магния стеарат;
оболочка: OPADRY® II (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (НРМС 2910), лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол (ПЭГ), краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, индигокармина алюминивый лак) (для дозировки 5 мг). OPADRY® II (гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (НРМС 2910), лактозы моногидрат, титана диоксид, макрогол (ПЭГ), краситель пунцовый [Понсо 4R], краситель хинолиновый желтый) (для дозировки 10 мг).

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого с розоватым оттенком цвета для дозировки 5 мг или розового цвета для дозировки 10 мг. На поперечном разрезе ядро 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 серотониновым 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₂, 5-HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; мускариновым M₁₋₅; адренергическим α₁ и гистаминовым H₁ рецепторам. 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 средством и активностью в отношении серотониновых 5HT₂ рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D₂ 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 катаlepsию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от других нейролептиков, оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении «анксиолитического» 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 крови от 7 до 1000 нг/мл, с белками плазмы связывается около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и с α₁-кислотным 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 CYP1A2 и CYP2D6 цитохрома P450 участвуют в образовании N-дезметил и 2-гидроксиметил 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 замедлен (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). 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).

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.

Курящие пациенты
 У курящих пациентов с нарушением функции печени легкой степени средний период полувыведения был замедленным (39,3 ч), а клиренс был снижен (18,0 л/ч) по сравнению с аналогичными показателями у некурящих здоровых добровольцев (48,8 ч и 14,1 л/ч соответственно).

У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был дольше, 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 исследованиях 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. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы.

Применение в период беременности и кормления грудью

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, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и 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
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 литием или вальпроатом).
Предотвращение рецидивов биполярного расстройства: Рекомендуется начальная доза оланзапина составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам, получавшим 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 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 влияния на всасывание препарата.
 При прекращении лечения оланзапином дозу препарата следует снижать постепенно.
Особые группы пациентов
Пожилые пациенты: Минимальная начальная доза (5 мг в сутки) обычно не назначается, но ее применение должно быть рассмотрено у пациентов ≥65 лет, 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 умеренной степени тяжести (цирроз, класс 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 ли пациент или нет. Метаболизм оланзапина может быть ускорен курением. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, в случае необходимости доза оланзапина может быть увеличена.
 При наличии более одного фактора, которые могут привести к замедлению метаболизма (пациенты женского пола, пожилого возраста, некурящие) может быть рекомендовано снижение начальной дозы. Повышение дозы у таких пациентов, при наличии показаний, необходимо проводить консервативно.

Побочное действие

Взрослые
 Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися у ≥1% пациентов), связанными с приемом оланзапина во время клинических исследований, были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение концентрации пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов, глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, переходящее бессимптомное повышение концентрации аминотрансфераз печени, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение концентрации щелочной фосфатазы, высокая концентрация гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты, креатинфосфокиназы и отек.

В следующей таблице представлены нежелательные реакции и лабораторные показатели, выявленные в спонтанных сообщениях и клинических исследованиях. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьезности. Частоту встречаемости определяли следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 - <1/10), нечасто (≥1/1000 - <0,100), редко (≥1/1000 - <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть определена на основании имеющихся данных).

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 со стороны обмена веществ и питания				
Увеличение массы тела ¹	Повышение концентрации холестерина ^{2,3} Повышение концентрации глюкозы ⁴ Повышение концентрации триглицеридов ^{2,5} Глюкозурия Повышение аппетита	Развитие или декомпенсация сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом ¹¹	Гипотермия ¹²	
Нарушения со стороны нервной системы				
Сонливость	Головокружение Акатизия ⁶ Паркинсонизм ⁵ Дискинезия ⁶	Судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог ¹¹ Дистония (включая окулюкривный криз) ¹¹ Поздняя дискинезия ¹¹ Амнезия ⁹ Дизартрия Синдром беспокойных ног	Злокачественный нейролептический синдром ¹² Синдром «отмены» ^{7,12}	
Нарушения со стороны сердца				
		Брадикардия Удлинение интервала QT _c	Желудочковая тахикардия/ фибрилляция желудочков, внезапная смерть ¹¹	
Нарушения со стороны сосудов				
Ортоstaticкая гипотензия ¹⁰		Тромбоэмболия (включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен)		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
		Носовое кровотечение ⁹		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
	Слабовыраженные, кратковременные антихолинергические эффекты, включающие запор и сухость во рту	Вздутие живота ⁹	Панкреатит ¹¹	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей				
	Преходящее повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения		Гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) ¹¹	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей				
	Сыпь	Реакция фотосенсибилизации Алопеция		Лекарственные взаимодействия с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани				
	Артралгия ⁹		Рабдомиолиз ¹¹	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				
		Недержание мочи Задержка мочеиспускания Затрудненное начало мочеиспускания ¹¹		
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния				
				Синдром «отмены» у новорожденных
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				
	Эректильная дисфункция у мужчин Снижение либидо у мужчин и у женщин	Аменорея Увеличение молочных желез Галакторея у женщин Гинекомастия/ увеличение молочных желез у мужчин	Приапизм ¹²	
Общие расстройства и нарушения в месте введения				
	Астения Усталость Отек Лихорадка ¹⁰			
Лабораторные и инструментальные данные				
Повышение концентрации пролактина в плазме ⁸	Повышение концентрации щелочной фосфатазы ¹⁰ Повышенная концентрация креатинфосфокиназы ¹¹ Повышенная концентрация гамма-глутамилтрансферазы ¹⁰ Повышенная концентрация мочевой кислоты ¹⁰	Повышение концентрации общего билирубина		

