

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Заласта Ку-таб, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Заласта Ку-таб, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: оланзапин.

Заласта Ку-таб, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 5 мг оланзапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (см. раздел 4.4.).

Заласта Ку-таб, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 10 мг оланзапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Заласта Ку-таб, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки желтого цвета с мраморностью. Допускается наличие отдельных вкраплений.

Заласта Ку-таб, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые слегка двояковыпуклые таблетки желтого цвета с мраморностью. Допускается наличие отдельных вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых (старше 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

Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, биоэквивалентны таблеткам оланзапина и имеют сходную скорость и степень всасывания. Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, применяются в том же количестве и с той же частотой, что и таблетки оланзапина. Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, могут применяться вместо таблеток оланзапина.

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Маниакальный эпизод

Начальная доза составляет 15 мг 1 раз в сутки при монотерапии или 10 мг в сутки в составе комбинированной терапии (с литием или вальпроатом).

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 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 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

Пациенты пожилого возраста

Минимальная начальная доза (5 мг в сутки) обычно не назначается, но ее применение должно быть рассмотрено у пациентов 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, класс А или В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, при необходимости дозу следует увеличивать с осторожностью.

Курение

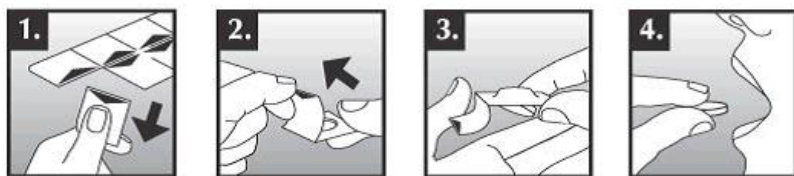
Начальная доза и диапазон доз, как правило, не нуждаются в изменениях в зависимости от того, курит пациент или нет. Метаболизм оланзапина может быть ускорен курением. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, в случае необходимости доза оланзапина может быть увеличена.

При наличии факторов (более одного), 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.

Способ применения

Внутрь. Оланзапин можно принимать независимо от времени приема пищи, так как пища не влияет на всасывание оланзапина.

Извлечь таблетку необходимо следующим образом:



1. Согнуть блистер по линии разлома.
2. Вскрыть блистер, осторожно потянув за край фольги.
3. Осторожно извлечь таблетку.
4. Затем таблетку следует немедленно положить на язык.

Брать таблетку из блистера следует сухими руками. Из-за хрупкости таблетку следует принимать сразу после извлечения из блистера. Кроме того, непосредственно перед приемом таблетку можно растворить в стакане воды.

Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, быстро растворяются под действием слюны и легко проглатываются. Вынуть таблетку изо рта нерастворенной затруднительно.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к оланзапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

- Риск развития закрытоугольной глаукомы.
- Детский возраст до 18 лет.
- Фенилкетонурия.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

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 6–12 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 % и 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 явления (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи с летальным исходом. Отмечалось трехкратное увеличение частоты развития цереброваскулярных нежелательных явлений 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 явлений 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 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.

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 (нестабильный пульс или артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и аритмии). Дополнительные признаки могут включать: увеличение сывороточной активности 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 отмечались случаи гипергликемии и (или) развития или обострения сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом (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 признаков и 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 профиля. 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 профиля 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 исследованиях *in vitro*, применение оланзапина в клинических исследованиях выявило низкую частоту связанных с ней осложнений. Однако поскольку клинический опыт применения оланзапина у пациентов с сопутствующими заболеваниями ограничен, следует соблюдать осторожность при назначении оланзапина пациентам с клинически значимой гипертрофией предстательной железы, паралитической кишечной непроходимостью и подобными состояниями.

Нарушение функции печени

Часто, особенно на ранних этапах терапии, отмечалось транзиторное бессимптомное повышение сывороточной активности «печеночных» аминотрансфераз (АСТ и АЛТ). Особая осторожность необходима при увеличении активности 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 оланзапина следует прекратить.

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 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

В редких случаях ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$) при резком прекращении применения оланзапина отмечались следующие острые симптомы: повышенное потоотделение, бессонница, тремор, тревога, тошнота или рвота.

Интервал QT

В клинических исследованиях клинически значимое удлинение интервала QTc (коррекция QT по формуле Фредерика $[QTcF] \geq 500$ 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

Нечасто ($\geq 0,1\%$ и $< 1\%$) сообщалось о случаях временной связи между развитием венозной тромбоэмболии и терапией оланзапином. Наличие причинно-следственной связи между приемом оланзапина 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 его профилактике.

Общая активность в отношении 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 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

По результатам пострегистрационных наблюдений оланзапина был зафиксирован случай внезапной смерти. В ретроспективном наблюдательном исследовании риск предполагаемой внезапной смерти от сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов, получавших оланзапин, был приблизительно вдвое выше такового у пациентов, не принимавших нейролептики. В данном исследовании риск при применении оланзапина был сопоставим с риском при применении атипичных нейролептиков, включенных в объединенный анализ.

Применение оланзапина у детей

Оланзапин не рекомендуется применять у детей и подростков. В исследованиях у подростков 13–17 лет отмечались различные нежелательные реакции, включая повышение массы тела, нарушение липидного обмена и гиперпролактинемию.

Дети

Оланзапин не рекомендуется применять у детей и подростков. В исследованиях у подростков 13–17 лет отмечались различные нежелательные реакции, включая повышение массы тела, нарушение липидного обмена и гиперпролактинемию.

Вспомогательные вещества

Аспартам

Содержит источник фенилаланина. Может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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 индуцирован 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 (CYP2C19), теофиллина (CYP1A2) и диазепама (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.

Интервал QTc

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc.

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, чьи матери принимали нейролептики (включая оланзапин) в III триместре беременности, подвержены риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и симптомы синдрома «отмены», различные по тяжести и продолжительности. Сообщалось о случаях развития возбуждения, мышечной гипертонии, мышечной гипотонии, 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 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

Сведения о влиянии на фертильность отсутствуют.

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

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентам, принимающим оланзапин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, поскольку оланзапин может вызывать сонливость и головокружение (оказывает влияние на психофизические способности).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися у ≥ 1 % пациентов), связанными с приемом оланзапина во время клинических исследований, были сонливость, увеличение массы тела, эозинофилия, повышение сывороточных концентраций пролактина, холестерина (ХС), глюкозы и триглицеридов (ТГ), глюкозурия, повышение аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, преходящее бессимптомное повышение сывороточной активности аминотрансфераз печени, сыпь, астения, утомляемость, лихорадка, артралгия, повышение сывороточной активности щелочной фосфатазы, высокая концентрация мочевой кислоты и активность гамма-глутамилтрансферазы, креатинфосфокиназы (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 ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить 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 обострение сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или диабетической комой, в том числе с летальным исходом ¹¹	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	Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) (см. раздел 4.4.) ¹² Синдром «отмены» ^{7,12}	-
Нарушения со стороны сердца				
-	-	Брадикардия Удлинение интервала QTc	Желудочковая тахикардия/ фибрилляция желудочков, внезапная смерть ¹¹	-

Нарушения со стороны сосудов				
Ортостатическая гипотензия ¹⁰	-	Тромбоэмболия (включая эмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен)	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения				
-	-	Носовое кровотечение ⁹	-	-
Желудочно-кишечные нарушения				
-	Слабовыраженные кратковременные 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 повышение сывороточной активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения	-	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, скелетной 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
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 гаммаглутамилтрансферазы ¹⁰ Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови ¹⁰	Повышение сывороточной концентрации общего билирубина	-	-

¹ Для всех групп пациентов, независимо от исходного индекса массы тела, наблюдалось клинически значимое увеличение массы тела. Увеличение массы тела на 7 % и более от среднего значения после проведения короткого курса лечения (средняя

продолжительность – 47 дней) наблюдалось очень часто (22,2 %), увеличение на 15 % и более было частым (4,2 %) и увеличение на 25 % и более было нечастым (0,8 %). У пациентов, получавших длительное лечение (не менее 48 недель), повышение на $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ было очень частым (64,4 %, 31,7 %, 12,3 % соответственно).

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

³ Наблюдалось увеличение сывороточной концентрации ХС от нормальных значений натошак ($< 5,17$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л). Изменение концентрации ХС от пограничных показателей натошак (от $\geq 5,17$ до $< 6,2$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 6,2$ ммоль/л) было очень частым.

⁴ Наблюдалось увеличение концентрации глюкозы в крови от нормальных значений натошак ($< 5,56$ ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л). Изменение концентрации глюкозы в крови от пограничных показателей натошак (от $\geq 5,56$ до < 7 ммоль/л) до повышенных (≥ 7 ммоль/л) было очень частым.

⁵ Наблюдалось увеличение концентрации ТГ в плазме крови от нормальных значений натошак ($< 1,69$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л). Изменение концентрации ТГ от пограничных показателей натошак (от $\geq 1,69$ до $< 2,26$ ммоль/л) до повышенных ($\geq 2,26$ ммоль/л) было очень частым.

⁶ В ходе клинических исследований случаи паркинсонизма и дистонии у пациентов, принимающих оланзапин, были более частыми, но различие с группой плацебо не было статистически значимым.

У пациентов, принимавших оланзапин, случаи развития паркинсонизма, акатизии, дистонии наблюдались реже, чем у пациентов, получавших титрованные дозы галоперидола. Ввиду отсутствия подробной информации о наличии у пациентов в анамнезе острых и поздних экстрапирамидных расстройств, в настоящее время невозможно сделать вывод о том, что оланзапин в меньшей степени вызывает развитие поздних дискинезий 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 концентрацией

пролактина. У большинства таких пациентов повышение сывороточной концентрации пролактина было умеренным и не превышало верхние границы нормы более чем в 2 раза.

⁹ Нежелательные явления, зарегистрированные во время клинических исследований оланзапина.

¹⁰ Нежелательные явления, зарегистрированные во время клинических исследований оланзапина и оцененные по фактическому значению.

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

¹² Нежелательные явления, 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 или ТГ, 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 была связана с более высокой частотой летальных исходов и цереброваскулярных нежелательных реакций, чем при применении плацебо. Очень частыми нежелательными реакциями, связанными с применением оланзапина у данной группы пациентов, были нарушение походки и падения. Часто наблюдались пневмония, повышение температуры тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

В клинических исследованиях с участием пациентов с психозом, индуцированным препаратами (агонистом дофамина), на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных явлений 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 развитию нейтропении, потенциальным предрасполагающим фактором которой была высокая концентрация вальпроата в плазме крови. Применение оланзапина одновременно с препаратами лития или вальпроевой кислотой приводило к увеличению

частоты развития ($\geq 10\%$) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышенному аппетиту и повышению массы тела. Также часто сообщалось о расстройстве речи. При комбинированной терапии оланзапином и литием или комплексом вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в соотношении 1:1 увеличение массы тела $\geq 7\%$ 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 $\geq 7\%$ от исходной массы тела у 39,9% пациентов.

Сообщения 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Очень частыми симптомами ($\geq 10\%$) при передозировке оланзапина являются тахикардия, агитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы и снижение 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 процедуры при передозировке (промывание желудка, прием активированного угля). Одновременный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина 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, 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: антипсихотическое средство (нейролептик)

Код АТХ: N05AH03

Механизм действия и фармакодинамические свойства

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к серотониновым 5HT_{2A/2C}, 5HT₃, 5HT₆; дофаминовым D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; мускариновым M₁₋₅; α₁-адрено- и H₁-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 серотониновых 5HT₂ рецепторов по сравнению с D₂-дофаминовыми 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, ниже тех, что вызывают каталепсию (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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Таблетки оланзапина, диспергируемые в полости рта, биоэквивалентны таблеткам оланзапина, имеют сходную скорость и степень всасывания и могут применяться вместо таблеток оланзапина.

Абсорбция

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его C_{\max} достигается через 5–8 ч. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи.

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 α_1 -кислым гликопротеином.

Биотрансформация

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 системы 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.

Элиминация

После приема внутрь средний период полувыведения ($T_{1/2}$) оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний $T_{1/2}$ 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).

Пол

У женщин, по сравнению с мужчинами, средний $T_{1/2}$ был увеличен (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 $T_{1/2}$ (37,7 ч по сравнению с 32,4 ч) и клиренса (21,2 л/ч по сравнению с 25,0 л/ч). Около 57 % меченного радиоизотопами оланзапина выводилось почками, в основном в виде метаболитов.

Пациенты с нарушением функции печени

Небольшое исследование влияния нарушения функции печени при приеме оланзапина внутрь (2,5–7,5 мг однократно) у 6 пациентов с клинически значимым циррозом 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 $T_{1/2}$ по сравнению с пациентами без нарушения функции печени (n = 3). Среди лиц с циррозом печени было больше курильщиков (4/6; 67 %), чем среди лиц без нарушения функции печени (0/3; 0 %).

Курение

У курящих пациентов с нарушением функции печени легкой степени средний $T_{1/2}$ был короче (39,3 ч), а клиренс был выше (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 $T_{1/2}$ 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 $T_{1/2}$ оланзапина невелика по сравнению с общей межиндивидуальной вариабельностью.

Расовая принадлежность

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Заласта Ку-таб, 5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кросповидон

Гипролоза низкозамещенная LH-21

Аспартам

Кальция силикат

Магния стеарат

Заласта Ку-таб, 10 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кросповидон

Гипролоза низкозамещенная LH-21

Аспартам

Кальция силикат

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 первичной упаковки

По 7 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и ПЭТ/Ал фольги (peel-off foil).

По 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

На рынке могут быть представлены не все размеры упаковок.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении 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

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. 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

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 8 февраля 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Заласта Ку-таб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.