

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « ____ » _____ 20__ г.
№ _____

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ОЛФРЕКС**

Торговое название
ОЛФРЕКС

Международное непатентованное название
Оланзапин

Лекарственная форма
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 7.5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг

Состав
Одна таблетка содержит
активное вещество - оланзапина 5 мг, 7.5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 59.4775 (5), 89.2163 (7.5), 118.955 (10), 178.425 (15), 237.900 (20), гидроксипропилцеллюлоза (Klucel-LF), кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, магния стеарат
состав оболочки №15 (Opadry AMB White (OY-B-28920)): лецитин, поливиниловый спирт, ксантановая камедь, тальк, титана диоксид (E171)

Описание
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овально-продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью и надписью «5» на одной стороне (для дозировки 5 мг). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатой формы, с двояковыпуклой поверхностью и с риской на одной стороне (для дозировки 7.5 мг и 20 мг). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью (для дозировки 10 мг и 15 мг). Все таблетки на изломе желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения заболеваний нервной системы. Психотропные препараты. Нейролептики (Антипсихотики). Дибензодиазепины и их производные. Оланзапин.

Код АТХ N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание. После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в плазме за 5 – 8 ч. Прием пищи не влияет на всасывание препарата.

Распределение. При концентрации препарата в плазме от 7 до 1000 нг/мл около 93% оланзапина связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и с α 1-кислотным-гликопротеином.

Метаболизм. Оланзапин метаболизируется в печени в результате процессов конъюгации и окисления. Основным циркулирующим в крови метаболитом является 10-N-глюкуронид, который не проникает через гематоэнцефалический барьер. Изоферменты CYP1A2 и CYP2D6 системы цитохрома P450 способствуют образованию метаболитов N-десметила и 2-гидроксиметила, которые фармакологически менее активные, чем оланзапин. Фармакологическая активность препарата преимущественно обусловлена исходным веществом – оланзапином.

Выведение. После перорального приема у здоровых людей средний конечный период полувыведения оланзапина варьирует в зависимости от возраста и пола.

У здоровых пожилых людей (в возрасте от 65 лет и старше) по сравнению с молодыми людьми средний период полувыведения больше (51,8 против 33,8 ч), а клиренс ниже (17,5 против 18,2 л/ч). Фармакокинетическая изменчивость, наблюдаемая у пожилых людей, находится в пределах диапазона для лиц молодого возраста. У пациентов с шизофренией в возрасте старше 65 лет дозировка от 5 до 20 мг/сут не вызвала каких-либо побочных действий.

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения немного больше (36,7 против 32,3 ч), а клиренс ниже (18,9 против 27,3 л/ч). Тем не менее, профиль безопасности оланзапина в дозе 5-20 мг у женщин (n=467) был сопоставим с таковым у мужчин (n=869).

Почечная недостаточность. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <10 мл/мин) и лиц с нормальной функцией почек значительных различий в среднем периоде полувыведения (37,7 против 32,4 ч) или клиренсе (21,2 против 25,0 л/ч) не отмечалось. Примерно 57% радиоактивно меченного оланзапина выводится через почки, в основном, в виде метаболитов.

Курильщики. У курящих лиц с незначительными нарушениями функции печени средний период полувыведения больше (39,3 ч) и клиренс ниже (18,0 л/ч), чем у некурящих с нормальной функцией печени (48,8 ч и 14,1 л/ч, соответственно). По сравнению с курящими (мужчинами и женщинами), у некурящих средний период полувыведения больше (38,6 против 30,4 ч) и клиренс ниже (18,6 против 27,7 л/ч).

Плазменный клиренс оланзапина ниже у пожилых пациентов по сравнению с молодыми пациентами, у женщин по сравнению с мужчинами, и у некурящих по сравнению с курящими. Однако влияние возраста, пола и курения на клиренс оланзапина и период его полувыведения незначительно, по сравнению с межиндивидуальной изменчивостью.

В исследованиях влияния расовой принадлежности на фармакокинетику оланзапина не было выявлено различий.

Педиатрическая популяция. Фармакокинетика оланзапина у подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) и взрослых не различается. Средний уровень воздействия оланзапина у подростков была примерно на 27% выше. При оценке различий в демографических характеристиках между подростками и взрослыми следует учитывать в том числе и более низкую среднюю массу тела, а также меньшее количество курильщиков среди подростков. Такие факторы возможно оказывают определенное влияние на результаты исследований, указывающих на более высокий средний уровень воздействия оланзапина у подростков.

Фармакодинамика

Оланзапин является антипсихотическим, антиманиакальным и нормотимическим средством с широким фармакологическим спектром воздействия на ряд рецепторных систем.

Оланзапин проявляет сродство к рецепторам серотонина (5HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 5HT₆), дофамина (D₁- D₅), мускарина (M₁ -M₅), гистамина (H₁) и адренергическим α₁-рецепторам. Оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов и в то же время оказывает незначительное воздействие на стриарные нервные пути (A9), участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие каталепсию (расстройство, отражающее побочное влияние на моторную функцию). В отличие от некоторых других антипсихотиков, оланзапин усиливает ответ при проведении анксиолитического теста.

У больных шизофренией с положительным ответом на оланзапин, связывание D₂-рецепторов в области стриатума ниже, чем у пациентов, у которых был получен положительный ответ на некоторые другие антипсихотические препараты и рисперидон, но, в то же время, сравнима с реакцией пациентов на прием клозапина.

Показания к применению

Олфрекс предназначен для лечения шизофрении.

Олфрекс эффективно способствует сохранению клинического улучшения при длительном лечении у пациентов с исходной положительной реакцией на препарат. Олфрекс назначается для лечения умеренных и тяжелых маниакальных эпизодов. Олфрекс у пациентов с маниакальными

эпизодами, ответивших на лечение оланзапином, применяется для профилактики рецидивов биполярного расстройства.

Способ применения и дозы

Олфрекс можно принимать вне зависимости от приёма пищи, поскольку прием пищи не влияет на всасываемость препарата. В случае прекращения приема Олфрекса, дозировку препарата следует снижать постепенно.

Взрослые

Шизофрения: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг/сут.

Маниакальный эпизод: начальная доза составляет 15 мг один раз в сутки в режиме монотерапии или 10 мг в сутки в режиме комбинированной терапии.

Профилактика рецидивов биполярного расстройства: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг в сутки. Пациентам, получающим Олфрекс для лечения маниакальных эпизодов, для профилактики рецидивов препарат назначается в той же дозировке. В случае возникновения нового маниакального, смешанного или депрессивного эпизода, следует продолжать терапию Олфрексом (по необходимости можно оптимизировать дозу), дополнив лечение вспомогательной терапией, нацеленной на коррекцию эмоциональных нарушений, при наличии клинических показаний.

При терапии шизофрении, маниакального эпизода или профилактике рецидивов биполярного расстройства суточная доза препарата может впоследствии корректироваться в зависимости от клинического состояния пациента в пределах диапазона от 5 до 20 мг/сутки. Перевод пациента на дозировку, превышающую рекомендуемую начальную дозу, возможно только после повторной надлежащей клинической оценки и обычно осуществляется с интервалом не менее 24 ч.

Пациенты пожилого возраста

Более низкая начальная доза (5 мг в день) может быть рекомендована лицам в возрасте от 65 лет и старше при наличии определенных клинических факторов. Увеличение дозы свыше 5 мг необходимо производить с осторожностью.

Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью

Этой категории пациентов препарат назначается в более низкой стартовой дозировке (5 мг). В случаях умеренной печеночной недостаточности (цирроз печени класса А или В по классификации Чайлд-Пью) начальная доза должна составлять 5 мг, а увеличивать дозу следует с осторожностью.

Курильщики

Курение, как правило, не влияет на выбор стартовой дозировки и диапазон применяемых доз. Однако курение может индуцировать метаболизм оланзапина. Рекомендуется проводить клинический мониторинг и, в случае необходимости, дозировка Олфрекс может быть увеличена.

Увеличение дозы у таких пациентов должно проводиться с осторожностью.

Следует уменьшить начальную дозу при наличии более одного фактора, который может привести к замедлению метаболизма (женщины, пожилые, некурящие пациенты). Если таким пациентам показано повышение дозировки, необходимо подходить к этому с осторожностью.

Педиатрические пациенты

Оланзапин не рекомендован к применению у детей и подростков младше 18 лет ввиду отсутствия данных по безопасности и эффективности. Отмечались случаи более значительного изменения липидного профиля и уровня пролактина, а также более выраженного набора веса, чем у взрослых пациентов.

Побочные действия

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении оланзапина были сонливость, набор веса, эозинофилия, повышение уровней пролактина, холестерина, глюкозы и триглицеридов, глюкозурия, усиление аппетита, головокружение, акатизия, паркинсонизм, лейкопения, нейтропения, дискинезия, ортостатическая гипотензия, антихолинергические эффекты, преходящее бессимптомное повышение активности печеночных аминотрансфераз, сыпь, астения, повышение температуры, артралгия, повышение уровней щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты и креатинфосфокиназы, а также отеки.

Очень часто ($\geq 1/10$)

- увеличение веса¹
- повышение уровня пролактина в плазме⁸
- ортостатическая гипотензия¹⁰
- сонливость

Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- эозинофилия, лейкопения, нейтропению¹⁰
- увеличение уровней холестерина^{2,3}, глюкозы⁴, триглицеридов^{2,5}
- повышенный аппетит, головокружение
- акатизия⁶
- паркинсонизм⁶
- дискинезия⁶
- транзиторное асимптоматическое повышение печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно на ранних этапах лечения
- увеличение уровней щелочной фосфатазы¹⁰, креатин фосфокиназы¹¹, гамма-глутамилтрансферазы¹⁰ и мочевой кислоты¹⁰
- умеренные транзиторные антихолинергические эффекты, включая запор и сухость во рту

- эректильная дисфункция у мужчин, сниженное половое влечение у мужчин и женщин
- сыпь, отеки (в т.ч. периферические)
- астения, усталость, артралгия, лихорадка¹⁰

Иногда (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- брадикардия, удлинение интервала QT_c, тромбоэмболия (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен)
- реакция фоточувствительности, алопеция
- недержание мочи, задержка мочеиспускания, затруднённое начало мочеиспускания¹¹
- аменорея, увеличение молочных желез, галакторея у женщин, гинекомастия/увеличение грудных желез у мужчин
- вздутие живота⁹, амнезия⁹, носовое кровотечение⁹
- гиперчувствительность¹¹
- развитие или обострение диабета, иногда сопровождавшиеся кетоацидозом или комой, в том числе с летальным исходом¹¹
- судороги при наличии в большинстве случаев приступов в анамнезе или факторов риска развития судорог¹¹
- дистония (включая движение глазного яблока)¹¹
- дизартрия, амнезия, синдром беспокойных ног
- повышение уровня общего билирубина
- поздняя дискинезия¹¹

Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

- гепатит (включая гепатоцеллюлярные, холестатические или смешанные повреждения печени)¹¹
- синдром отмены^{7, 12}
- тромбоцитопения¹¹
- пониженная температура тела¹²
- злокачественный нейролептический синдром¹²
- желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков, внезапная смерть¹¹
- панкреатит¹¹, рабдомиолиз¹¹, приапизм¹²

Частота неизвестна

- лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)

- синдром отмены у новорожденных

¹ Клинически значимое увеличение массы тела отмечалось по всем категориям индекса массы тела (ИМТ). После краткосрочного периода применения препарата (в среднем около 47 дней) было установлено увеличение веса $\geq 7\%$ от базового ИМТ (22,2%), увеличение веса $\geq 15\%$ от базового ИМТ (4,2%) и $\geq 25\%$ от базового ИМТ (0,8%). Случаи увеличения веса $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ и $\geq 25\%$ от их базовой массы тела у пациентов при длительном применении препарата (как минимум 48 недель) были очень распространены в 64,4%, 31,7% и 12,3% соответственно.

² Среднее увеличение значений липидных параметров (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности и триглицериды), измеренных натощак, было более выраженным у пациентов без признаков дисрегуляции липидного обмена до начала лечения.

³ Очень часто регистрировались изменения содержания общего холестерина (при взятии анализа крови натощак) от пороговых значений в начале исследования ($\geq 5,17$ ммоль/л) до высоких ($\geq 6,2$ ммоль/л).

⁴ Измеренный натощак нормальный уровень в начале исследования ($< 5,56$ ммоль/л) поднялся до высокого (≥ 7 ммоль/л). Очень часто регистрировались изменения уровня глюкозы крови (при взятии

- анализа натошак) от пороговых значений в начале исследования ($\geq 5,56$ - <7 ммоль/л) до высоких (≥ 7 ммоль/л).
- ⁵ Измеренный натошак нормальный уровень в начале исследования ($<1,69$ ммоль/л) поднялся до высокого ($\geq 2,26$ ммоль/л). Очень часто регистрировались изменения концентрации триглицеридов, измеренной натошак, от пороговых значений в начале исследования ($\geq 1,69$ ммоль/л- $<2,26$ ммоль/л) до высоких ($\geq 2,26$ ммоль/л).
 - ⁶ В клинических испытаниях частота развития паркинсонизма и дистонии у пациентов, получавших оланзапин, была численно выше, но статистически не отличалась от плацебо. Паркинсонизм, акатизия и дистония при терапии оланзапином наблюдались реже по сравнению с титрованными дозами галоперидола. Поскольку подробная информация о предшествующих случаях острых и поздних экстрапирамидных поражений отсутствует, в настоящее время невозможно сделать заключение о том, что оланзапин реже вызывает позднюю дискинезию и/или другие поздние экстрапирамидные синдромы.
 - ⁷ При внезапном прекращении приема оланзапина отмечалось развитие таких острых симптомов как потливость, бессонница, тремор, беспокойство, тошнота и рвота.
 - ⁸ В клинических испытаниях продолжительностью вплоть до 12 недель приблизительно у 30% пациентов с изначально нормальным уровнем пролактина, получавших оланзапин, концентрации пролактина в плазме крови превысили верхний предел нормального диапазона. У большинства этих пациентов изменения были, как правило, незначительными и не достигли двукратного превышения верхнего предела нормального диапазона.
 - ⁹ Нежелательное явление было выявлено на основе данных из клинических исследований, внесенных в Интегрированную базу данных по оланзапину
 - ¹⁰ Выявлено на основании результатов оценки показателей из клинических исследований, внесенных в Интегрированную базу данных по оланзапину
 - ¹¹ Нежелательное явление было выявлено на основе данных из спонтанных сообщений, полученных после выпуска препарата на рынок. Для определения частоты использовалась Интегрированная база данных по оланзапину. Информация из опубликованной литературы показывают, что большинство пациентов выздоровело или восстанавливалось от побочного эффекта после прекращения приема антипсихотических препаратов, в т.ч. оланзапина
 - ¹² Нежелательное явление было выявлено на основе данных из спонтанных сообщений, полученных после выпуска препарата на рынок. Для определения частоты на уровне верхнего предела 95%-ного доверительного интервала использовалась Интегрированная база данных по оланзапину

При длительном применении Олфрекса (не менее 48 недель). По мере продолжения лечения увеличивалась доля пациентов, у которых проявились негативные клинически значимые изменения массы тела, уровней глюкозы, содержания общего холестерина/холестерина липопротеинов низкой плотности/холестерина липопротеинов высокой плотности или триглицеридов. У взрослых пациентов, завершивших 9-12 месячный курс терапии, темпы повышения среднего уровня глюкозы крови замедлились примерно через 6 месяцев.

Нежелательные эффекты в особых группах пациентов.

У пожилых пациентов с деменцией лечение оланзапином может быть ассоциировано с более высокой частотой летального исхода и цереброваскулярных побочных реакций. Очень часто применение оланзапина в этой группе пациентов приводило к нарушениям походки и падениям. Часто наблюдались такие нежелательные явления, как пневмония, повышенная температура тела, летаргия, эритема, зрительные галлюцинации и недержание мочи.

У больных с психозом, обусловленным воздействием лекарственных средств (агонистов дофаминовых рецепторов) при болезни Паркинсона, на фоне применения Олфрекса нередко возможно ухудшение симптоматики паркинсонизма и галлюцинации.

У пациентов с биполярной манией на фоне комбинированной терапии с вальпроевой кислотой может развиваться нейтропения (4,1%). Высокий уровень вальпроата в сыворотке крови мог быть потенциальным фактором, способствовавшим этому. Сочетанное применение Олфрекс с вальпроевой кислотой или литием способствует увеличению частоты ($\geq 10\%$) тремора, сухости во рту, усиления аппетита и набора веса. Также часто регистрировались нарушения речи. В первые 6 недель комбинированной терапии с литием или дивалпроексом у 17,4% пациентов масса тела увеличилась на $\geq 7\%$ по сравнению с исходной. У 39,9% пациентов длительная терапия Олфрекс (до 12 мес.) с целью профилактики рецидивов биполярного расстройства сопровождалась увеличением массы тела на $\geq 7\%$ по сравнению с исходной.

Педиатрические пациенты

Олфрекс не показан к применению у детей и подростков младше 18 лет. Клинических исследований, имевших целью сравнение безопасности препарата у подростков и взрослых пациентов, не проводилось, однако исследователи имели возможность сравнить данные с вовлечением подростков с данными с вовлечением взрослых.

Ниже обобщены нежелательные реакции, чаще выявлявшиеся у пациентов подросткового возраста (13-17 лет), чем у взрослых, и нежелательные реакции, которые наблюдались у подростков. При применении препарата в дозировках, обеспечивавших сопоставимую экспозицию, клинически значимое увеличение массы тела ($\geq 7\%$) чаще регистрировалось у подростков, чем у взрослых. Выраженность набора веса и доля пациентов подросткового возраста, у которых было выявлено клинически значимое увеличение массы тела, увеличивались на фоне длительного приема препарата (в течение по меньшей мере 24 недель), по сравнению с краткосрочными курсами лечения.

Побочные реакции перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Очень часто:

- увеличение веса¹³
- повышение уровня триглицеридов¹⁴
- повышенный аппетит
- седация (в том числе гиперсомния, вялость, сонливость)
- повышение активности печеночных аминотрансфераз АЛТ/АСТ
- снижение содержания общего билирубина
- повышение уровня ГГТ
- повышение уровня пролактина в плазме¹⁶

Часто:

- повышение уровня холестерина¹⁵
- сухость во рту

¹³ После краткосрочного лечения (средней продолжительностью 22 дня) увеличение массы тела на $\geq 7\%$, по сравнению с исходной, отмечалось очень часто (40,6%), также часто регистрировалось увеличение массы тела на $\geq 15\%$ (7,1 %) и на $\geq 25\%$ (2,5 %), по сравнению с исходной. Во время длительного курса

лечения (по меньшей мере 24 недели) 89,4% пациентов набрали $\geq 7\%$, 55,3% пациентов набрали $\geq 15\%$ и 29,1% пациентов набрали $\geq 25\%$ от исходной массы тела.

¹⁴ Измеренный натощак нормальный уровень в начале исследования ($< 1,016$ ммоль/л) поднялся до высокого ($\geq 1,467$ ммоль/л), и были зарегистрированы изменения концентрации триглицеридов, измеренной натощак, от пороговых значений в начале исследования ($\geq 1,016$ ммоль/л- $< 1,467$ ммоль/л) до высоких ($\geq 1,467$ ммоль/л).

¹⁵ Измеренный натощак нормальный уровень общего холестерина в начале исследования ($< 4,39$ ммоль/л) часто поднимался до высокого ($\geq 5,17$ ммоль/л). Очень часто регистрировались изменения содержания общего холестерина (при взятии анализа крови натощак) от пороговых значений в начале исследования ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ ммоль/л) до высоких ($\geq 5,17$ ммоль/л).

¹⁶ Повышение уровня пролактина в плазме крови было выявлено у 47,4% подростков.

Предоставление информации о подозреваемых нежелательных реакциях

После регистрации лекарственного средства важно сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях, поскольку получение такого рода информации позволяет продолжать контролировать баланс соотношения преимущества/риски препарата.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к оланзапину и любому из компонентов препарата
- закрытоугольная глаукома
- пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью лактозы, врожденной недостаточностью Lapp-лактазы или нарушением всасывания глюкозы/галактозы
- период кормления грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий проводились только среди взрослых.

Потенциальные лекарственные взаимодействия, влияющие на оланзапин

Поскольку оланзапин метаболизируется ферментом CYP1A2, вещества, которые могут, в частности, индуцировать или ингибировать данный изофермент, могут влиять на фармакокинетические параметры оланзапина.

Индукторы CYP1A2

Метаболизм оланзапина может усиливаться у курящих пациентов или при одновременном приеме карбамазепина, что может привести к снижению концентрации оланзапина в крови. Наблюдалось лишь незначительное или умеренное повышение клиренса оланзапина. Клинические последствия, вероятно, будут ограничены, однако рекомендуется клиническое наблюдение, т.к. некоторые случаи требуют повышения дозы препарата.

Ингибиторы CYP1A2

Флувоксамин – специфический ингибитор CYP1A2 – значительно ухудшает метаболизм оланзапина. Среднее повышение C_{max} оланзапина после приема флувоксамина у некурящих женщин составило 54%, а у курящих мужчин – 77%. Среднее увеличение AUC оланзапина у этих категорий пациентов составило соответственно 52% и 108%. У пациентов,

принимающих флувоксамин или любой другой ингибитор CYP1A2 (например, ципрофлоксацин), терапию оланзапином рекомендуется начинать с меньших доз. Уменьшение дозы оланзапина также может потребоваться в случае добавления к терапии ингибиторов CYP1A2.

Снижение биодоступности

Активированный уголь снижает биодоступность оланзапина при пероральном приеме на 50–60%, поэтому его следует принимать не менее чем за 2 ч до или после приема оланзапина.

Флуоксетин (ингибитор CYP 2D6), однократная доза магний- или алюминий содержащих антацидов или циметидин не оказывают значительного влияния на фармакокинетику оланзапина.

Потенциальная способность оланзапина влиять на другие лекарственные средства.

Оланзапин может ослаблять действие прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Оланзапин не ингибирует основные изоферменты CYP450 (например, 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Следовательно, возникновение каких-либо особых взаимодействий маловероятно, о чем свидетельствуют данные, в которых было установлено, что оланзапин не подавляет метаболизм следующих активных субстанций: трициклические антидепрессанты (представляющие преимущественно метаболический путь CYP2D6), варфарин (CYP2C9), теофиллин (CYP1A2) или диазепам (CYP3A4 и 2C19).

Не выявлено взаимодействия при одновременном применении с литием или бипериденом.

Терапевтический мониторинг содержания вальпроевой кислоты в плазме показал, что при одновременном назначении с оланзапином изменений доз вальпроевой кислоты не требуется.

Общая активность в отношении ЦНС

Следует проявлять осторожность при применении препарата у лиц, употребляющих алкоголь и принимающих лекарственные препараты, которые могут вызвать угнетение ЦНС.

Оланзапин не рекомендован для одновременного применения с антипаркинсоническими лекарственными средствами у больных с болезнью Паркинсона и деменцией.

Интервал QTc

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

Особые указания

Во время терапии антипсихотическими препаратами достижение улучшения клинического состояния пациента может занять от нескольких дней до нескольких недель. В этот период необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов.

Поведенческие расстройства и/или психозы, связанные с деменцией

Олфрекс не рекомендуется для применения у пациентов с психозом, связанным с деменцией и/или с нарушениями поведения, в связи с увеличением частоты смертности и риска развития цереброваскулярных нарушений (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака). Увеличение смертности не связано с дозой оланзапина или продолжительностью лечения. Факторами риска, которые могут привести к увеличению смертности пациентов, при терапии Олфрексом являются возраст старше 65 лет, дисфагия, седация, недоедание, обезвоживание, наличие патологии легких (пневмония с/без аспирации) или одновременное применение бензодиазепинов, а факторами риска развития цереброваскулярных побочных реакций являются возраст старше 75 лет, сосудистая деменция или деменция смешанного типа.

Болезнь Паркинсона. Олфрекс не рекомендуется для лечения психоза при болезни Паркинсона, вызванного применением агонистов дофаминовых рецепторов, в связи с тем, что могут усилиться симптомы паркинсонизма и галлюцинации.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). При применении любых нейролептиков, включая Олфрекс, возможно развитие ЗНС, клинические проявления которого включают значительное повышение температуры тела, ригидность мускулатуры, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (тахикардия, нестабильный пульс или артериальное давление, сердечная аритмия, повышенное потоотделение). Дополнительные признаки могут включать увеличение концентрации сывороточной креатинфосфокиназы, миоглобинурию (симптом рабдомиолиза) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления злокачественного нейролептического синдрома или значительное повышение температуры тела без других симптомов данного синдрома требуют отмены всех нейролептиков, включая Олфрекс.

Гипергликемия и сахарный диабет. При применении Олфрекс иногда может развиваться гипергликемия, сахарный диабет, обострение ранее существовавшего диабета, диабетический кетоацидоз и диабетическая кома, в том числе с летальным исходом. Предрасполагающим фактором для развития этих побочных эффектов может быть увеличение массы тела пациента.

Пациентам, получающим любые нейролептики, в том числе Олфрекс, рекомендовано тщательное наблюдение на предмет выявления признаков и симптомов гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость), а пациентам с сахарным диабетом или с факторами риска развития сахарного диабета показан регулярный мониторинг уровня глюкозы с целью выявления признаков ухудшения. Пациентов следует регулярно взвешивать, например, до начала лечения, через 4, 8 и 12 недель после начала лечения Олфрексом и затем ежеквартально.

Изменение концентрации липидов. Изменения концентрации липидов в плазме крови при лечении Олфрексом необходимо контролировать у пациентов с дислипидемией и у пациентов с факторами риска развития

нарушения обмена липидов. В соответствии с инструкцией по применению нейролептиков, необходимо регулярно контролировать липиды у пациентов, принимающих любые антипсихотические средства, в том числе Олфрекс, например, до начала лечения, через 12 недель после начала лечения и далее каждые 5 лет.

Антихолинергическая активность. Терапия Олфрексом может сопровождаться побочными реакциями, связанными с проявлением антихолинергического эффекта, поэтому рекомендуется проявлять осторожность при применении Олфрекса у пациентов с клинически значимой доброкачественной гипертрофией предстательной железы, паралитической непроходимостью кишечника, закрытоугольной глаукомой и другими подобными состояниями.

Нарушения функции печени. Транзиторное бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) наиболее часто отмечалось в начале лечения. Следует соблюдать осторожность у пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ и/или АСТ, у пациентов с печеночной недостаточностью, ограниченным функциональным резервом печени или у пациентов, получающих лечение потенциально гепатотоксичными препаратами. В случае развития гепатита (в том числе гепатоцеллюлярного, холестатического или смешанной этиологии) лечение Олфрексом следует прекратить.

Нейтропения. Следует проявлять осторожность при назначении Олфрекса пациентам с низким уровнем лейкоцитов и/или нейтрофилов, вызванным любыми причинами, пациентам, получающим препараты, достоверно вызывающие нейтропению, пациентам с наличием в анамнезе угнетения/токсического нарушения функции костного мозга под воздействием лекарственных средств, пациентам с угнетением функции костного мозга, обусловленного сопутствующим заболеванием, лучевой терапией или химиотерапией, и пациентам с гиперэозинофилией или миелопролиферативными заболеваниями. Нейтропения часто развивалась на фоне сочетания применения оланзапина и вальпроата.

Синдром отмены. При резком прекращении приема Олфрекса в отдельных случаях может развиваться состояние, сопровождающееся остро возникшими симптомами: повышенная потливость, бессонница, тремор, беспокойство, тошнота или рвота.

Интервал QT. У пациентов, принимающих Олфрекс, иногда может наблюдаться клинически значимое удлинение интервала QTc с незначительной разницей в сопутствующих явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако, как и при приеме других антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при одновременном применении Олфрекс с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT, особенно в пожилом возрасте, у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, при застойной сердечной недостаточности, гипертрофии миокарда, гипокалиемии или

гипомагниемии. Во время лечения оланзапином следует проводить периодический контроль электрокардиограммы.

Тромбоэмболия. Учитывая, что для пациентов с шизофренией обычно характерно наличие приобретенных факторов риска развития венозной тромбоэмболии, необходимо идентифицировать всевозможные факторы риска венозной тромбоэмболии, к числу которых может относиться, например, иммобилизация пациентов, и принятие превентивных мер.

Влияние на центральную нервную систему (ЦНС). Учитывая характер действия препарата на ЦНС, следует с осторожностью применять Олфрекс в комбинации с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем, так как оланзапин проявляет антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов и может подавлять действие прямых и непрямых агонистов дофамина.

Судорожные припадки/приступы. Олфрекс следует с осторожностью применять у пациентов с припадками/приступами в анамнезе или факторами риска, способствующими снижению порога судорожной активности, так как могут возникнуть припадки/приступы у пациентов, принимавших оланзапин.

Поздняя дискинезия. Риск развития поздней дискинезии увеличивается при длительном применении Олфрекса. При появлении признаков или симптомов поздней дискинезии необходимо рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата или его отмене. Симптомы поздней дискинезии могут временно усилиться или проявиться даже после отмены препарата.

Постуральная гипотензия. У пациентов пожилого возраста имеется риск развития постуральной гипотензии. Как и в случае применения других антипсихотических препаратов, рекомендуется периодический контроль артериального давления у пациентов старше 65 лет.

Внезапная сердечная смерть (ВСС). Имеются случаи внезапной сердечной смерти среди пациентов, принимавших оланзапин. Риск предполагаемой внезапной сердечной смерти у пациентов, получавших оланзапин, примерно в два раза выше таковой у пациентов, не принимавших нейролептики.

Лактоза. Олфрекс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит в своем составе лактозу. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью лактозы, врожденной недостаточностью Ларр-лактазы или нарушением всасывания глюкозы/галактозы, не должны принимать Олфрекс.

Педиатрические пациенты

Оланзапин противопоказан к применению у детей и подростков до 18 лет.

Беременность и период лактации

В связи с недостаточным опытом применения Олфрекса во время беременности и отсутствием надлежащих клинических исследований, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для пациентки значительно превышает потенциальный риск для плода. Пациенты должны быть предупреждены о

необходимости уведомления лечащего врача о наступлении или планировании беременности в период лечения Олфрексом.

В случае воздействия антипсихотических препаратов (включая Олфрекс) в третьем триместре беременности, новорожденные подвергаются риску развития побочных реакций, следовательно, новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением врача.

Выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. Средняя дозировка, получаемая ребенком при достижении равновесной концентрации у матери, составляла 1.8% от дозы оланзапина у матери (мг/кг). Не рекомендуется кормление грудью во время терапии Олфрексом. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.*

Пациентам, принимающим Олфрекс, следует проявлять осторожность при управлении механическими средствами, включая автомобиль, поскольку лекарственный препарат может вызывать сонливость и головокружение.

Передозировка

Признаки и симптомы

Наиболее распространенными симптомами (частота $\geq 10\%$) при передозировке оланзапина были тахикардия, возбуждение/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные расстройства и нарушения сознания разной степени тяжести (от седативного эффекта до комы), а также бред, судороги, кома, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, артериальная гипертензия или гипотензию, аритмии сердца ($< 2\%$ случаев передозировки) и остановка сердца и дыхания.

Медицинская помощь при передозировке

Специфического антидота для оланзапина не существует. Не рекомендуется провоцирование рвоты. Можно проводить стандартные процедуры при передозировке (промывание желудка, введение активированного угля). Совместное назначение активированного угля показало снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50-60%.

Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль над функциями жизненно важных органов, включая лечение артериальной гипотонии, циркуляторного коллапса и поддержание дыхательной функции. Нельзя применять адреналин, дофамин или другие симпатомиметики с бета-агонистической активностью, так как стимуляция бета-адренорецепторов может усугублять артериальную гипотонию. Необходимо проведение мониторинга сердечно-сосудистой системы с целью выявления возможных аритмий. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны продолжаться до выздоровления пациента.

Форма выпуска и упаковка

По 7 таблеток (для дозировки 20 мг), 14 таблеток (для дозирок 5 мг, 7.5 мг, 10 мг и 15 мг) в контурную ячейковую упаковку из алюминиевой фольги и фольги алюминиевой печатной.

По 1, 2 или 4 контурные упаковки (для дозирок 5 мг, 7.5 мг, 10 мг и 15 мг) или по 2, 4 или 8 контурные упаковки (для дозировки 20 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре 25° С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель / Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz