

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗИПРЕКСА
(ZYPREXA)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: *olanzapine*;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, білого кольору з написом LILLY на одному боці та цифровим ідентифікаційним позначенням 4115 для таблетки 5 мг та 4117 для таблетки 10 мг - на іншому;

склад: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг оланзапіну;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, метилгідропропілцелюлоза, суміш барвників YS-1-18027-A, віск карнаубський, барвник харчовий голубий.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТС N05A H03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Оланзапін є антипсихотичним лікарським засобом з широким спектром фармакологічної дії, зумовленим впливом на різні рецептори.

Виявлено зв'язування з серотоніновими рецепторами 5HT_{2A/C}, 5HT₃, 5HT₆, допаміновими D₁, D₂, D₃, D₄, D₅, з мускариновими рецепторами M₁-M₅, адренергічним рецептором α 1 і гістаміновим H₁-рецептором. У ході досліджень поведінки тварин, яким вводили оланзапін, виявлено антагонізм оланзапіну як до серотонінових рецепторів 5HT, так і до допамінових і холінергічних. Оланзапін має вищий рівень зв'язування з рецепторами серотоніну 5HT₂, ніж з рецепторами допаміну D₂ у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Електрофізіологічні дослідження показали, що оланзапін селективно зменшує збудливість мезолімбічних (A10) допамінергічних нейронів, чинячи при цьому незначний вплив на стріарні (A9) шляхи, пов'язані з моторною функцією. Оланзапін гальмує умовний рефлекс уникнення, що свідчить про його антипсихотичну активність при прийомі в дозах менших, ніж дози, що спричиняють каталепсію, яка є ознакою побічних моторних ефектів.

У двох з двох плацебо-контрольованих і в двох з трьох порівняльно-контрольованих дослідженнях за участю більш ніж 2 900 хворих на шизофренію з позитивними і негативними симптомами, оланзапін показав статистично достовірні дані поліпшення як негативних, так і позитивних симптомів.

Фармакокінетика. Препарат добре всмоктується після перорального прийому, максимальна концентрація його в плазмі крові досягається через 5-8 годин. На всмоктування оланзапіну не впливає прийом їжі. У клінічних дослідженнях, у ході яких вивчалися дози від 1 до 20 мг, було показано, що концентрація оланзапіну в плазмі лінійна та пропорційна дозі.

Оланзапін метаболізується в печінці шляхом кон'югації і окислення. Основним метаболітом, що циркулює, є 10-N-глюкуронід, який не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Цитохроми P450-CYP1A2 і P450-CYP2D6 сприяють формуванню метаболітів N-дезметилу і 2-гідроксиметилу, які виявляють значно меншу фармакологічну активність *in vivo*, ніж оланзапін. Переважаюча фармакологічна активність зумовлена первинним оланзапіном. Після перорального застосування середній період напіввиведення оланзапіну у здорових пацієнтів складає 33 години (від 21 до 54 годин для 5 та 95 %) та середній кліренс оланзапіну у плазмі - 26 л/год (від 12 до 47 л/год для 5 та 95 %). Фармакокінетика оланзапіну змінюється залежно від статі та віку хворого та від того, чи палить пацієнт.

Наступна таблиця підсумовує ці ефекти:

<i>Характеристика пацієнта</i>	<i>Період напіввиведення (год)</i>	<i>Кліренс плазми (л/год)</i>
Пацієнти, що не палять	38,6	18,6
Пацієнти, що палять	30,4	27,7
Жінки	36,7	18,9
Чоловіки	32,3	27,3
Пацієнти старше 65 років	51,8	17,5
Пацієнти до 65 років	33,8	18,2

Таким чином, паління, стать та вік можуть впливати на кліренс оланзапіну та період напіввиведення, значення впливу цих факторів мале порівняно із загальною мінливістю між індивідуумами.

У пацієнтів з помірним порушенням функції нирок порівняно зі здоровими особами була відсутня суттєва різниця середнього періоду напіввиведення та кліренсу препарату. Приблизно 57 % оланзапіну з радіоактивною міткою присутні в сечі, головним чином, у вигляді метаболітів.

У пацієнтів, що палять, із слабким порушенням функції печінки плазматичний кліренс зменшений у порівнянні з пацієнтами без порушень функції печінки, що не палять.

Рівень зв'язування оланзапіну протеїнами плазми крові становив приблизно 93 % для концентрації в межах від 7 нг/мл до 1 000 нг/мл. Оланзапін зв'язується переважно з альбуміном і α 1-кислим глікопротеїном.

У дослідженнях пацієнтів кавказької, японської та китайської національності відмінностей у фармакокінетиці оланзапіну не виявлено. Ізоформа CYP2D6 цитохрому P450 не впливає на метаболізм оланзапіну.

Показання для застосування. Оланзапін показаний для терапії загострень та підтримуючої терапії при шизофренії та інших психозах, коли виражена позитивна (наприклад, марення, галюцинації, розлади мислення, ворожість та підозріливість) та/або негативна симптоматика (наприклад, сплоснений афект, емоційна та соціальна ізоляція, збідненість мови), та пом'якшення вторинної афективної симптоматики. Препарат ефективний у підтриманні клінічного покращання під час тривалої терапії у пацієнтів, у яких спостерігалася відповідь на початкову терапію.

Оланзапін як монотерапія або в комбінації з літієм чи вальпроатом показаний для терапії гострих маніакальних або змішаних епізодів при біполярних розладах, при наявності або відсутності психотичних ознак, а також за наявності чи відсутності швидкого циклічного перебігу. Оланзапін показаний для зменшення ступеня маніакальних, змішаних або депресивних епізодів при біполярних розладах та подовження терміну між загостреннями.

Оланзапін в комбінації з флуоксетином показаний для лікування депресивних епізодів, пов'язаних з біполярними розладами.

Спосіб застосування та дози. *Шизофренія та подібні розлади:* рекомендована початкова доза оланзапіну складає 10 мг один раз на день. Вона може призначатися незалежно від прийому їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. Діапазон доз оланзапіну складає від 5 до 20 мг на добу. Добова доза повинна визначатися на підставі клінічного статусу. Підвищення звичайної добової дози вище 10 мг рекомендоване лише після відповідного клінічного обстеження.

Гостра манія, пов'язана з біполярним розладом: рекомендована початкова доза оланзапіну як монотерапії складає 15 мг на добу або 10 мг на добу у комбінації з літієм чи вальпроатом. Ця доза може призначатися незалежно від прийому їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату. Діапазон доз оланзапіну складає від 5 до 20 мг на добу. Добова доза повинна визначатися на підставі оцінки клінічного статусу. Перевищення рекомендованої початкової дози пропонується лише після клінічного обстеження і повинно проводитися з інтервалами не менше 24 годин.

Підтримуюча терапія біполярного розладу: пацієнти, які отримували оланзапін для лікування гострої манії, повинні спочатку продовжити підтримуючу терапію біполярного розладу в тій самій дозі. Для пацієнтів в стані ремісії рекомендована початкова доза оланзапіну складає 10 мг на добу. Наступна щоденна доза визначається на підставі клінічного статусу в діапазоні від 5 до 20 мг на добу. Оланзапін

може призначатися незалежно від прийому їжі, оскільки вживання їжі не впливає на абсорбцію препарату.

Біполярна депресія: оланзапін в комбінації з флуоксетином повинен призначатися один раз на добу незалежно від прийому їжі, зазвичай, починаючи з 5 мг оланзапіну та 20 мг флуоксетину. Ефективність оланзапіну як антидепресанта було продемонстровано в діапазоні доз від 6 до 12 мг (середньомодальна щоденна доза 7,4 мг) та флуоксетину від 25 до 50 мг (середньомодальна щоденна доза 39,3 мг) у двох клінічних дослідженнях. Корекція дози, за необхідністю, може проводитися для кожного засобу (оланзапін, флуоксетин).

Загальні дані щодо перорального застосування в окремих популяціях: менша початкова доза 2,5-5 мг на день може призначатися пацієнтам похилого віку або за наявності інших клінічних факторів. Початкова доза 5 мг може також призначатися пацієнтам з тяжкою нирковою або помірною печінковою недостатністю. Менша початкова доза може призначатися пацієнтам з комбінацією факторів (жіноча стать, літній вік, відсутність звички до паління), які можуть знижувати метаболізм оланзапіну.

Вплив оланзапіну на осіб, молодших 18 років, не вивчався.

Побічна дія.

Дуже поширеними побічними явищами ($\geq 10\%$), пов'язаними з вживанням оланзапіну, були сонливість та збільшення маси тіла. Концентрації пролактину плазми були збільшені у 34 % пацієнтів, які приймали оланзапін, але ці підйоми були помірні та швидкоплинні (кінцеве значення не перевищувало вищих меж норми та статистично незначно відрізнялось від плацебо), а пов'язані клінічні прояви (наприклад, гінекомастія, галакторея, збільшення грудей) спостерігалися рідко. У більшості пацієнтів рівні пролактину плазми повернулися до нормальних показників без припинення лікування.

Поширені ($< 10\%$ та $\geq 1\%$) побічні ефекти, пов'язані з прийомом оланзапіну, в клінічних дослідженнях включали запаморочення, астенію, акатизію, підвищення апетиту, периферичний набряк, ортостатичну гіпотензію, сухість у роті та запор. Зрідка спостерігалися транзиторні, асимптоматичні підйоми печінкових трансаміназ, ALT, AST та еозинофілів. У клінічних дослідженнях іноді зустрічалися довільні рівні глюкози плазми ≥ 200 мг/дл (характерні для потенційного діабету), а також довільні рівні ≥ 160 мг/дл, але < 200 мг/дл (характерні для потенційної гіперглікемії) серед пацієнтів із базовими довільними рівнями глюкози ≤ 140 мг/дл.

Рідко ($< 1\%$ та $\geq 0,1\%$) зустрічалися такі побічні дії: фоточутливість, брадикардія.

Дуже рідко ($< 0,1\%$ та $\geq 0,01\%$) можливі такі побічні ефекти: гепатит, лейкопенія, судорожні напади, висип та ($< 0,01\%$) алергічна реакція, реакція відміни, венозна тромбоемболія, жовтуха, панкреатит, тромбоцитопенія, діабетична кома, діабетичний кетоацидоз, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, рабдоміоліз, пріапізм, підвищення лужної фосфатази та білірубіну.

Побічна дія для окремих популяцій: серед пацієнтів з медикаментозно індукованим (агоніст допаміну) психозом, пов'язаним із хворобою Паркінсона, погіршення паркінсонівської симптоматики відзначалося дуже часто, частіше ніж з плацебо. Також дуже часто повідомлялося про галюцинації, частіше ніж з плацебо.

Дуже поширеним ($\geq 10\%$) небажаним ефектом, пов'язаним з використанням оланзапіну в клінічних дослідженнях пацієнтів похилого віку з психозами, пов'язаними з деменцією, було порушення ходи та падіння, поширеними (10% і 1%) небажаними явищами були нетримання сечі та пневмонія.

Дуже поширеним ($\geq 10\%$) небажаним ефектом у пацієнтів з біполярною манією, які отримують оланзапін в комбінації з літієм або вальпроатом були збільшення маси тіла, сухість у роті, підвищення апетиту та тремор, зустрічалися ($< 10\%$ та $\geq 1\%$) розлади мови.

Протипоказання. Зипрекса протипоказаний тим пацієнтам, у яких відмічається підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Препарат протипоказаний пацієнтам, для яких існує відомий ризик закритокутової глаукоми.

Передозування. Ознаки та симптоми. Дуже поширеними симптомами при передозуванні (>10 % випадків) є тахікардія, ажитація/агресивність, дизартрія, різні екстрапірамідальні симптоми та знижений рівень свідомості - від заспокоєння до коми.

Іншими значними ускладненнями передозування є делірій, конвульсії, кома, можливість нейролептичного злякисного синдрому, пригнічення дихання, аспірація, гіпертонія або гіпотонія, серцева аритмія (< 2 % випадків передозування) та кардіопульмональний шок. Летальні наслідки відмічалися при гострому передозуванні на рівні 450 мг, але були й випадки виживання після гострого передозування у 1 500 мг.

Лікування передозування. Специфічний антидот оланзапіну відсутній. Не рекомендуються препарати, що спричиняють блювання. Рекомендовано стандартні процедури при передозуванні (наприклад, промивання шлунка, прийом активованого вугілля). Було виявлено, що супутній прийом активованого вугілля зменшує біодоступність оланзапіну при пероральному прийомі на 50-60 %.

Відповідно до клінічних проявів повинно бути налагоджено симптоматичне лікування та моніторинг життєво важливих функцій, включаючи лікування гіпотонії та циркуляторної недостатності, а також підтримку дихання. Не слід застосовувати епінефрин, допамін та інші симпатоміметики з дією, характерною для бета-агоністів, оскільки бета-стимуляція може погіршити прояви гіпотонії.

Особливості застосування. ПОПЕРЕДЖЕННЯ:

Нейролептичний злякисний синдром (НЗС): НЗС, потенційно фатальний синдромокомплекс, було описано у зв'язку з антипсихотичними препаратами, включаючи оланзапін. Клінічними проявами НЗС є - гіперпірексія, м'язова ригідність, втрата свідомості та симптоми серцевої нестабільності (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищений рівень креатинін фосфокінази, міоглобінурія (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Клінічний прояв НЗС або наявність високої лихоманки без клінічного прояву НЗС потребує негайної відміни всіх антипсихотичних засобів, включаючи оланзапін.

Пізня дискінезія. Через великий ризик пізньої дискінезії при тривалому прийомі антипсихотичних препаратів необхідне узгоджене зниження дози або повна відміна препарату при появі у пацієнта ознак чи симптомів пізньої дискінезії. З часом ці симптоми можуть погіршувати стан або навіть з'являтися після припинення лікування.

Досвід щодо безпеки у хворих похилого віку з психозом, що пов'язаний з деменцією: у хворих похилого віку з психозом, що пов'язаний з деменцією, ефективність оланзапіну не була встановлена. Факторами ризику, що можуть спричинити зростання рівня смертності в популяції хворих, які лікуються оланзапіном, є вік ≥ 80 років, седація, супутній прийом бензодіазепінів або наявність патології легенів (наприклад, пневмонія за наявності аспірації або без неї).

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ:

Показники печінкової функції. При застосуванні оланзапіну можливі транзиторні, асимптоматичні підйоми рівня печінкових трансаміназ АЛТ та АСТ, особливо на початку лікування. Рідко - гепатит. Повідомлялося про дуже рідкі випадки холестатичного або змішанного ушкодження печінки. У випадку підвищення АЛТ і/або АСТ протягом лікування необхідний подальший нагляд та узгодження зниження дози.

Гіперглікемія і цукровий діабет: відзначається більша розповсюдженість цукрового діабету у хворих на шизофренію. Як і при прийомі інших антипсихотичних лікарських засобів, гіперглікемія, діабет, погіршення перебігу вже існуючого цукрового діабету, кетоацидоз, діабетична кома виникають дуже рідко. Причинного зв'язку між антипсихотичними лікарськими засобами і цими явищами не встановлено. Рекомендовано проводити відповідний клінічний моніторинг у пацієнтів з цукровим діабетом та пацієнтів з факторами ризику розвитку діабету.

Напади: Оланзапін необхідно обережно застосовувати пацієнтами з нападами в анамнезі або чутливими до факторів, що знижують пороги нападів. Існують відомості про поодинокі випадки нападів у таких пацієнтів при лікуванні оланзапіном.

Антихолінергічна активність: досвід клінічних досліджень виявив низьку частоту антихолінергічних явищ. Однак, через обмеження клінічного досвіду по застосуванню оланзапіну у пацієнтів з супутніми

захворюваннями, рекомендована обережність при призначенні пацієнтам із клінічно значущою гіпертрофією простати, паралітичною кишковою непрохідністю, закрито-кутовою глаукомою або подібними станами.

Допамінергічний антагонізм: Оланзапін *in vitro* виявляє антагонізм до допаміну, та теоретично може протидіяти ефектам леводопи та агоністів допаміну, так само як інші антипсихотичні засоби.

Загальна дія на ЦНС: Враховуючи переважний вплив оланзапіну на ЦНС, необхідно використовувати додаткові застережні заходи при прийомі оланзапіну в поєднанні з іншими препаратами центральної дії, включаючи алкоголь.

Застосування у період вагітності і годування груддю. Відсутні адекватні і добре контрольовані дослідження дії оланзапіну на вагітних. Оскільки існуючий досвід лікування людей оланзапіном обмежений, оланзапін під час вагітності необхідно застосовувати тільки тоді, коли очікувані результати виправдовують можливий ризик для плода.

Дуже рідко надходили повідомлення про тремор, гіпертонію, летаргію та безсоння у немовлят, народжених жінками, які приймали оланзапін в останні три місяці вагітності.

При дослідженні здорових жінок, які годували груддю, оланзапін було виявлено у грудному молоці. Пацієнткам рекомендується не годувати немовлят груддю, якщо вони приймають оланзапін.

Вплив на здатність керувати автомобілем і користуватися технічними засобами. Оскільки оланзапін може спричинити сонливість та запаморочення, пацієнти мають бути попереджені про небезпеку, пов'язану з експлуатацією машин, включаючи автотранспортні засоби.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

На метаболізм оланзапіну можуть впливати інгібітори чи індуктори ізоформ цитохрому P450, особливо активність CYP1A2. Паління або призначення карбамазепіну підвищували кліренс оланзапіну. Відомо, що паління та лікування карбамазепіном стимулюють активність CYP1A2. Відомі інгібітори активності CYP1A2 можуть знижувати кліренс оланзапіну. Оланзапін є слабким інгібітором активності CYP1A2. Оланзапін не змінює фармакокінетики теофіліну - препарату, який переважно метаболізується за допомогою CYP1A2.

Наступні препарати давали разом з окремими дозами оланзапіну в клінічних дослідженнях та не виявляли інгібування метаболізму: іміпрамін або його метаболіт дезіпрамін (CYP2D6, CYP3A, CYP1A2), варфарин (CYP2C19), теофілін (CYP1A2) або діазепам (CYP3A4, CYP2C19). Не було відзначено взаємодії оланзапіну при призначенні з літієм або біперіденом.

Стійкі концентрації оланзапіну не впливали на фармакокінетику етанолу. Однак при вживанні етанолу разом з оланзапіном можуть траплятися додаткові фармакологічні впливи, такі як підвищена седація.

Разова доза антацидів, що містять алюміній та магній, або циметидину не впливали на пероральну біодоступність оланзапіну. Додаткове призначення активованого вугілля знижувало пероральну біодоступність оланзапіну на 50 – 60 %.

Флуоксетин (60 мг на один прийом або 60 мг щоденно протягом 8 днів) спричиняє середнє зростання максимальної концентрації оланзапіну на 16 % та середнє зниження кліренсу оланзапіну на 16 %. Значення впливу цих факторів мале порівняно із загальною мінливістю між індивідуумами, тому зміни дозування зазвичай не рекомендовані.

Флуоксамін, інгібітор CYP1A2, знижує кліренс оланзапіну. Це призводить до середнього зростання C_{max} після флуоксаміну: на 54 % серед жінок, які не палять, та 77 % серед чоловіків, які палять. Середнє зростання AUC оланзапіну складає 52 % та 108 % відповідно. Для пацієнтів, які застосовують флуоксамін, необхідно узгоджувати знижені дози оланзапіну.

Досліди *in vitro* із застосуванням мікросом людської печінки показали, що оланзапін має невелику здатність гальмувати глюкуронізацію вальпроату, що є основним метаболічним шляхом. Більше того, було виявлено незначний вплив вальпроату на метаболізм оланзапіну *in vitro*. Щоденне додаткове призначення *in vivo* 10 мг оланзапіну протягом 2 тижнів не впливало на сталу концентрацію вальпроату в плазмі. Тому додаткове призначення оланзапіну не потребує регулювання дози вальпроату.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 6 з 6. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі 15 – 30 °С у сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці. Таблетки слід зберігати в оригінальній упаковці.

Термін придатності – 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Таблетки, вкриті оболонкою, по 5 мг, 10 мг № 28.

Виробник. Ліллі дель Карібе Інк., Пуерто Ріко

Пакувальник: Ліллі С.А., Іспанія.