СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Зипрекса®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Зипрекса®

Международное непатентованное наименование: оланзапин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка 5 мг содержит:

Действующее вещество: оланзапин 5,00 мг;

Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат, гипролоза экстра тонкая, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза, краситель белый - смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид E171, макрогол 400, полисорбат 80), воск карнаубский, чернила голубые пищевые (модифицированная фармацевтическая глазурь*, пропиленгликоль, индигокармин E132, н-бутанол, изопропанол, аммония гидроксид).

*шеллак в этаноле

1 таблетка 10 мг содержит:

Действующее вещество: оланзапин 10,00 мг;

Вспомогательные вещества ядра таблеток: лактозы моногидрат, гипролоза экстра тонкая, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат;

Вспомогательные вещества оболочки таблеток: гипромеллоза, краситель белый - смесь YS-1-18027-A (гипромеллоза, титана диоксид E171, макрогол 400, полисорбат 80), воск карнаубский, чернила голубые пищевые (модифицированная фармацевтическая глазурь*, пропиленгликоль, индигокармин E132, н-бутанол, изопропанол, аммония гидроксид).

*шеллак в этаноле

Описание: круглые белые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с отпечатанной соответствующей идентификацией на одной стороне: для таблеток 5 мг – LILLY 4115, для таблеток 10 мг – LILLY 4117.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AH03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Оланзапин является антипсихотическим средством (нейролептиком) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем. В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к серотониновым $5HT_{2A/2C}$, $5HT_3$, $5HT_6$; дофаминовым D_1, D_2, D_3, D_4, D_5; мускариновым M_{1-5}; адренергическим α_1 и гистаминовым H_1 рецепторам. В исследованиях на животных было выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к 5HT, дофаминовым и холинергическим рецепторам. В условиях *in vitro* и *in vivo* оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью в отношении серотониновых $5HT_2$ рецепторов, в сравнении с дофаминовыми D_2 рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических (A10) дофаминергических нейронов, и в тоже время оказывает незначительное действие на стриарные (A9) нервные пути, участвующие в регуляции моторных функций. Оланзапин снижает условный защитный рефлекс (тест, характеризующий антипсихотическую активность) в дозах более низких, чем дозы, вызывающие 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.

Фармакокинетика

Абсорбция

После перорального приема оланзапин хорошо всасывается, и его максимальная концентрация в плазме достигается через 5-8 часов. Всасываемость оланзапина не зависит от приема пищи. В исследованиях с разными дозами в диапазоне от 1 мг до 20 мг показано, что концентрация оланзапина в плазме изменяется линейно и пропорционально дозе.

Распределение

При концентрации в плазме от 7 до 1000 нг/мл с белками плазмы связывается около 93% оланзапина. Оланзапин связывается в основном с альбумином и α_1-кислым

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 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 оланзапина у здоровых добровольцев варьировал в зависимости от возраста и пола.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) средний период полувыведения 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).

Фармакокинетическая вариабельность не менялась в зависимости от возраста. У пациентов, страдающих шизофренией в возрасте старше 65 лет терапия оланзапином в дозах от 5 мг/сутки до 20 мг/сутки не сопровождалась изменением профиля нежелательных реакций.

У женщин по сравнению с мужчинами средний период полувыведения был замедленным (36,7 ч по сравнению с 32,3 ч), а клиренс оланзапина в плазме снижен (18,9 л/ч по сравнению с 27,3 л/ч). Однако профили безопасности у женщин и у мужчин при приеме оланзапина в дозах от 5 мг/сутки до 20 мг/сутки были сопоставимы.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин) по сравнению со здоровыми добровольцами отсутствовали значимые различия среднего периода полувыведения (37,7 ч по сравнению с 32,4 ч) и клиренса (21,2 л/ч по сравнению с 25,0 л/ч). Около 57 % меченого радиоизотопами оланзапина выводилось почками, в основном в виде метаболитов.

Пациенты с нарушением функции печени

Для изучения влияния нарушений функции печени на фармакокинетику оланзапина было проведено небольшое исследование. В нем участвовали пациенты с клинически

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

выраженным циррозом печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью). Значимого влияния нарушения функции печени на фармакокинетику оланзапина при приеме внутрь в дозах от 2,5 до 7,5 мг обнаружено не было. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести незначительно увеличивался клиренс, а время полувыведения было короче по сравнению с пациентами без нарушений функции печени. Курящих пациентов было больше в группе с циррозом печени, чем в группе без нарушений функции печени.

Курение

У некурящих пациентов (мужского и женского пола) средний период полувыведения оланзапина был дольше, чем аналогичный показатель у курящих пациентов (38,6 ч и 30,4 ч), а клиренс - ниже (18,6 л/ч и 27,7 л/ч).

Клиренс оланзапина в плазме крови был ниже у пациентов пожилого возраста по сравнению с молодыми пациентами, у женщин по сравнению с мужчинами и у некурящих по сравнению с курящими. Однако степень влияния возраста, пола или курения на клиренс оланзапина в плазме и период полувыведения оланзапина невелика в сравнении с общей вариабельностью между пациентами.

Расовая принадлежность

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

Показания к применению

Препарат Зипрекса® 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.

Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- гиперчувствительность к оланзапину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пациенты с риском развития закрытоугольной глаукомы;
- детский возраст до 18 лет;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Нейтропения

С осторожностью следует применять оланзапин у пациентов с низким числом лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови; у пациентов, получающих препараты, которые могут вызывать нейтропению; у пациентов с лекарственным угнетением функции костного мозга в анамнезе; у пациентов с угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией; а также у пациентов с эозинофилией или миелопролиферативными заболеваниями. О случаях развития нейтропении часто сообщалось при одновременном применении оланзапина и вальпроата.

Судороги

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной активности. 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.

Общая активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС)

С учётом 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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

беременности, препарат следует назначать во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери значительно превосходит возможный риск для плода.

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

Период грудного вскармливания

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

Фертильность

Сведения о влиянии на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Режим дозирования

Взрослые

Шизофрения

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

Маниакальный эпизод

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

Предотвращение рецидивов биполярного расстройства

Рекомендуемая начальная доза оланзапина составляет 10 мг 1 раз в сутки. Пациентам, получающим оланзапин для лечения маниакального эпизода, для предотвращения рецидива, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 нарушением функции почек и/или печени

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.

Дети

Применение препарата у детей в возрасте до 18 лет противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Взрослые

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице перечислены нежелательные реакции и лабораторные данные, выявленные в клинических исследованиях и полученные в ходе спонтанных сообщений. В пределах каждой группы частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их серьезности. Частота встречаемости определена следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10); *часто* (≥ 1/100, но < 1/10); *нечасто* (≥ 1/1000, но < 1/100); *редко* (≥ 1/10 000, но < 1/1000); *очень редко* (< 1/10 000); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень 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	Развитие или обострение сахарного диабета, иногда сопровождающегося кетоацидозом или	Гипотермия[12]		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	глюкозы в крови[4] Повышение концентрации ТГ в плазме крови[2, 5] Глюкозурия Повышение аппетита	диабетической комой, в том числе с летальным исходом[11] (см. раздел «Особые указания»)			
Нарушения со стороны нервной системы					
Сонливость	Головокружение Акатизия[6] Паркинсонизм[6] Дискинезия[6]	Судороги у пациентов с судорогами в анамнезе или при наличии факторов риска развития судорог[11] Дистония (включая окулогирный криз)[11] Поздняя дискинезия[11] Амнезия[9] Заикание[11] Дизартрия Синдром беспокойных ног[11]	ЗНС (см. раздел «Особые указания»)[12] Синдром «отмены»[7, 12]		
Нарушения со стороны сердца					
		Брадикардия Удлинение интервала QTc (см. раздел «Особые указания»)	Желудочковая тахикардия/ фибрилляция желудочков, внезапная смерть[11] (см. раздел «Особые указания»)		
Нарушения со стороны сосудов					
Ортостатическая		Тромбоэмболия (включая эмболию			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

гипотензия[10]		легочной артерии и тромбоз глубоких вен) (см. раздел «Особые указания»)			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения					
		Носовое кровотечение[9]			
Желудочно-кишечные нарушения					
	Легкие, преходящие антихолинергические эффекты, включая запор и сухость слизистой оболочки полости рта	Вздутие живота[9] Гиперсаливация[11]	Панкреатит[11]		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					
	Преходящее бессимптомное повышение сывороточной активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), особенно в ранний период лечения (см. раздел 4.4)		Гепатит (включая гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный)[11]		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
	Кожная сыпь	Реакция фоточувствительнос			Лекарственная

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

		ти Алопеция			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 (см. раздел 4.6)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез					
	Эректильная дисфункция Снижение либидо у мужчин и женщин	Аменорея Увеличение груди Галакторея у женщин Гинекомастия/увеличение груди у мужчин	Приапизм		
Общие нарушения и реакции в месте введения					

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ммоль/л) до повышенных (≥ 6,2 ммоль/л) было очень частым.

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

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

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

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

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

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

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

[11] Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с определенной частотой.

[12] Нежелательные реакции, зафиксированные при пост-маркетинговом опыте применения с частотой, определенной по верхней границе 95 % доверительного интервала.

Длительная терапия (не менее 48 недель)

Количество пациентов, у которых отмечалось увеличение массы тела, повышение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

концентрации глюкозы в крови, общего ХС/ЛПНП/липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) или ТГ в плазме крови, с течением времени увеличивалось. У взрослых пациентов, которые закончили 9-12 месячный курс терапии, скорость повышения концентрации глюкозы в крови замедлялась примерно через 6 месяцев.

Особые группы пациентов

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

В клинических исследованиях с участием пациентов с психозом, индуцированным лекарственными препаратами (агонистами дофаминовых рецепторов), на фоне болезни Паркинсона очень часто отмечалось усугубление симптомов болезни Паркинсона и галлюцинации. Частота развития данных нежелательных 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 нейтропении. Возможная причина нейтропении – высокая плазменная концентрация вальпроевой кислоты. Применение оланзапина одновременно с препаратами лития или вальпроевой кислотой приводило к увеличению частоты развития (≥ 10 %) тремора, сухости слизистой оболочки полости рта, повышенному аппетиту и увеличению массы тела. Кроме того, 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 ≥ 7 % от исходной массы тела наблюдалось у 17,4 % пациентов в рамках непродолжительного курса лечения (до 6 недель). Длительная терапия оланзапином (до 12 месяцев) в целях профилактики рецидива у пациентов с биполярным расстройством приводила к повышению ≥ 7 % от исходной массы тела у 39,9 % пациентов.

Передозировка

Симптомы

Очень частыми симптомами (≥ 10 %) при передозировке оланзапина являются тахикардия, ажитация/агрессивность, дизартрия, различные экстрапирамидные симптомы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

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 при передозировке процедуры, например, промывание желудка, прием активированного угля. Одновременный прием активированного угля и оланзапина показал снижение биодоступности оланзапина при приеме внутрь до 50-60 %.

Показано симптоматическое лечение в соответствии с клиническим состоянием и контроль жизненно важных функций организма, включая коррекцию артериальной гипотензии, нарушения кровообращения и поддержание дыхательной функции. Не следует применять эпинефрин, допамин и другие адреномиметики, которые являются агонистами

β-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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Ингибирование изофермента CYP1A2

Флувоксамин, специфический ингибитор изофермента CYP1A2, значимо подавляет метаболизм оланзапина. Максимальная концентрация (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 (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Интервал QTc

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении оланзапина с лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

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 на фоне деменции и/или нарушения поведения

Оланзапин не показан для лечения психоза на фоне деменции и/или нарушений поведения ввиду повышения уровня смертности и риска развития нарушений мозгового кровообращения у данных пациентов. В плацебо-контролируемых исследованиях (продолжительностью от 6 до 12 недель) у пациентов пожилого возраста (средний возраст 78 лет) с психозом на фоне деменции и/или с нарушениями поведения отмечалось двукратное увеличение случаев смерти в группе оланзапина по сравнению с группой плацебо (3,5 % и 1,5 % соответственно). Более высокий уровень смертности не связан с дозой оланзапина (средняя доза 4,4 мг) или с длительностью лечения. Факторы риска, которые могут влиять на предрасположенность этой группы пациентов к более высокой смертности при лечении оланзапином, включают возраст старше 65 лет, дисфагию, седацию, недостаточное питание и обезвоживание, наличие патологии легких (например, пневмония с аспирацией или без нее) или сочетанное применение с бензодиазепинами. Однако частота летальных исходов была выше у пациентов, получавших терапию оланзапином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, независимо от этих факторов риска.

В тех же клинических исследованиях отмечались цереброваскулярные нежелательные реакции (например, инсульт, транзиторная ишемическая атака), включая случаи с летальным исходом. В плацебо-контролируемых исследованиях отмечалась в три раза более высокая частота цереброваскулярных нежелательных реакций у пациентов, получавших оланзапин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (1,3 % против 0,4 % соответственно). Все пациенты с цереброваскулярными нарушениями, получавшие оланзапин и плацебо, имели предшествующие факторы риска развития цереброваскулярных нежелательных реакций. Возраст старше 75 лет и деменция сосудистого или смешанного типа определялись как факторы риска развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

цереброваскулярных нежелательных реакций на фоне лечения оланзапином. В ходе данных исследований эффективность оланзапина не была установлена.

Болезнь Паркинсона

Не рекомендуется применение оланзапина при лечении психозов, индуцированных приемом агонистов дофаминовых рецепторов при болезни Паркинсона. 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 пациенты первоначально должны были достигнуть стабилизации на минимальной эффективной дозе препаратов для лечения болезни Паркинсона (агонисты дофаминовых рецепторов) и продолжать их прием в той же дозе на протяжении всего исследования. Начальная доза оланзапина составляла 2,5 мг в сутки и могла быть увеличена до максимальной – 15 мг в сутки по решению исследователя.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

ЗНС – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее на фоне применения нейролептиков. Редкие случаи ЗНС также были зарегистрированы и при применении оланзапина. Клинические проявления ЗНС включают гиперпирексию, ригидность мышц, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, диафорез и нарушение сердечного ритма). Дополнительные признаки могут включать: повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК), миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления ЗНС или значительное необъяснимое повышение температуры тела без других симптомов ЗНС требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

Гипергликемия и сахарный диабет

Нечасто отмечались случаи гипергликемии и/или развития или декомпенсации сахарного диабета, в некоторых случаях сопровождающиеся кетоацидозом и диабетической комой, в том числе с летальным исходом. 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 в соответствии со следующими указаниями: измерение исходной концентрации глюкозы в крови, через 12 недель после начала приема оланзапина и впоследствии ежегодно. У пациентов, принимающих антипсихотические средства, в том числе оланзапин, необходимо проверять наличие признаков и симптомов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

гипергликемии (таких как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Пациентам с сахарным диабетом или факторами риска возникновения сахарного диабета необходим регулярный мониторинг концентрации глюкозы 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.

Изменение липидного профиля

В ходе плацебо-контролируемых исследований, у пациентов, получавших оланзапин, наблюдались нежелательные изменения липидного спектра. 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, необходимо регулярно проверять липидный профиль в соответствии с 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.

Нарушения функции печени

Часто, особенно на ранних этапах терапии, отмечалось транзиторное бессимптомное повышение концентрации «печеночных» аминотрансфераз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в плазме крови. Особая осторожность необходима при увеличении концентрации АЛТ и/или АСТ 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

С осторожностью следует применять оланзапин у пациентов с низким числом лейкоцитов и/или нейтрофилов в крови; у пациентов, получающих препараты, которые могут

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

вызывать нейтропению; у пациентов с лекарственным угнетением функции костного мозга в анамнезе; у пациентов с угнетением функции костного мозга, обусловленным сопутствующим заболеванием, лучевой или химиотерапией; а также у пациентов с эозинофилией или миелопролиферативными заболеваниями. О случаях развития нейтропении часто сообщалось при одновременном применении оланзапина и вальпроата.

Прекращение терапии

В редких случаях (≥ 0,01 % и < 0,1 %) при резком прекращении применения оланзапина отмечались следующие острые симптомы: потоотделение, бессонница, тремор, тревожность, тошнота и рвота.

Интервал QT

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

Тромбоэмболия

Нечасто (≥ 0,1 % и < 1 %) сообщалось о случаях временной связи между развитием венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и терапией оланзапином. Наличие причинно-следственной связи между приемом оланзапина и ВТЭ не установлено. Однако учитывая, что у пациентов с шизофренией часто имеются приобретенные факторы риска развития ВТЭ, следует выявлять все возможные факторы риска данного осложнения, в том числе, иммобилизацию пациентов, и принимать необходимые меры по профилактике.

Общая активность в отношении центральной нервной системы (ЦНС)

С учетом основного действия оланзапина на ЦНС, следует соблюдать осторожность при применении оланзапина в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем. Поскольку оланзапин может проявлять антагонизм в отношении дофаминовых рецепторов в условиях *in vitro*, он может быть антагонистом эффектов прямых и непрямых агонистов дофаминовых рецепторов.

Судороги

Оланзапин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. Случаи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

судорог нечасто встречались у пациентов, принимающих оланзапин, и в большинстве этих случаев сообщалось о наличии судорог в анамнезе или о факторах риска развития судорог.

Поздняя дискинезия

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

Постуральная гипотензия

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

Внезапная сердечная смерть

По результатам пострегистрационных наблюдений оланзапина был зафиксирован случай внезапной смерти. В ретроспективном наблюдательном исследовании риск предполагаемой внезапной сердечной смерти 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.

Дети

Оланзапин не рекомендуется к применению у детей и подростков. Исследования с участием пациентов в возрасте 13-17 лет выявили различные нежелательные реакции, включая повышение массы тела, изменения метаболических показателей и повышение концентрации пролактина.

Вспомогательные вещества

Препарат Зипрекса® содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Пациентам, принимающим оланзапин, следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, поскольку

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

оланзапин может вызывать сонливость и головокружение (оказывает влияние на психофизические способности).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

По 7 таблеток в блистер из алюминия, запечатанный алюминиевой фольгой с виниловым покрытием. По 4 (28 таблеток) блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия в виде прозрачных стикеров с красной полосой.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Чеплафарм Реджистрейшн ГмбХ,

Вейлер Штрассе 5е,

79540 Лёррах, Германия

Производитель

Произведено:

Лилли дель Карибе, Инк., Пуэрто-Рико

12.6 км 65 Инфантри Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико 00985

или

Лилли С.А., Испания

Авда де ла Индустриа 30, Алкобендас, 28108 Мадрид, Испания

Упаковано:

Лилли С.А., Испания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.07.2025 № 18262
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Авда де ла Индустриа 30, Алкобендас, 28108 Мадрид, Испания

Организация, принимающая претензии потребителей

Российская Федерация

ООО «ФАРМАГЕЙТ»,

127322, г. Москва, ул. Яблочкова, д. 23-2-20.

Тел.: +7 (495) 991 91 71,

Электронная почта: farmageit@mail.ru