Зипрекса (лиофилизат)



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для в/м введения желтого цвета.

	1 фл.
оланзапин	10 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (50 мг), винная кислота (3.5 мг).

Флаконы (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Антипсихотический препарат (нейролептик) с широким фармакологическим спектром влияния на ряд рецепторных систем.

В доклинических исследованиях установлено сродство оланзапина к серотониновым $5HT_{2A/C}$-, $5HT_3$-, $5HT_6$-рецепторам, допаминовым D_1-, D_2-, D_3-, D_4-, D_5-рецепторам, мускариновым M_{1-5}-рецепторам, адренергическим α_1-рецепторам и гистаминовым H_1-рецепторам. В *экспериментальных исследованиях* выявлено наличие антагонизма оланзапина по отношению к серотониновым 5HT-рецепторам, допаминовым и холинергическим рецепторам. In vivo и in vitro оланзапин обладает более выраженным сродством и активностью по отношению к серотониновым $5HT_2$-рецепторам по сравнению с допаминовыми D_2-рецепторами. По данным электрофизиологических исследований оланзапин селективно снижает возбудимость мезолимбических допаминергических нейронов и в то же время оказывает незначительное воздействие на стриарные 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 антипсихотиков (нейролептиков) оланзапин усиливает противотревожный эффект при проведении анксиолитического теста.

В двух плацебо-контролируемых и в двух из трех сравнительных контролируемых исследованиях с участием 2900 больных шизофренией показано, что оланзапин обеспечивает статистически достоверную редукцию как продуктивных (в т.ч. бред, галлюцинации), так и негативных расстройств.

Фармакокинетика

Всасывание

После в/м введения C_{max} в плазме достигается через 15-45 мин. C_{max} при в/м введении 5 мг оланзапина в 5 раз выше концентрации, достигаемой при приеме внутрь эквивалентной дозы. В диапазоне терапевтических доз фармакокинетика линейна.

Метаболизм

Метаболические характеристики при в/м введении количественно и качественно аналогичны метаболическим характеристикам оланзапина после приема внутрь.

Выведение

$T_{1/2}$ при в/м введении аналогичен $T_{1/2}$, наблюдаемому после приема внутрь.

Показания к применению:

— для быстрого купирования ажитации (психомоторного возбуждения) у больных с шизофренией, биполярными аффективными расстройствами и деменцией.

Относится к болезням:

- Деменция
- Шизофрения

Противопоказания:

— установленная повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Способ применения и дозы:

Препарат нельзя вводить в/в или п/к.

При *ажитации при шизофрении и биполярном аффективном расстройстве* рекомендованная доза составляет 10 мг однократно в/м. В зависимости от клинического состояния больного вторую инъекцию в дозе до 10 мг можно вводить не ранее чем через 2 ч после первой, и третью инъекцию в дозе до 10 мг - не ранее чем через 4 ч после второй инъекции.

Безопасность общей суточной дозы более 30 мг в клинических испытаниях не оценивалась.

Если имеются показания для продолжения лечения оланзапином, следует прекратить в/м введение препарата и назначить оланзапин для приема внутрь в дозе 5-20 мг.

При *ажитации при деменции* рекомендованная доза составляет 2.5 мг однократно в/м. В зависимости от клинического состояния больного вторую инъекцию в дозе до 5 мг вводят не ранее чем через 2 ч после первой инъекции.

Безопасность общей суточной дозы более 12.5 мг для данной категории больных в клинических испытаниях не оценивалась.

Пациентам пожилого возраста и больным с другими клиническими факторами риска препарат назначают в дозе 2.5-5 мг, при *деменции* - в дозе 2.5 мг.

Правила приготовления раствора

Содержимое флакона следует растворить в 2.1 мл стерильной воды для инъекций. Приготовленный раствор должен быть прозрачным, желтого цвета. До введения необходимо проконтролировать раствор на наличие механических примесей, если раствор и контейнер позволяют это сделать.

Для введения препарата в различных дозах следует руководствоваться следующей таблицей.

Доза оланзапина (мг)	Объем раствора для в/м инъекции (мл)
10	отбирают все содержимое флакона
7.5	1.5
5	1
2.5	0.5

Приготовленный раствор следует использовать в течение 1 ч после приготовления.

Неиспользованный остаток раствора следует вылить.

Несовместимость при разведении

Оланзапин для инъекций необходимо растворять только стерильной водой для инъекций.

Оланзапин для инъекций не следует смешивать в одном шприце с диазепамом, т.к. происходит преципитация при смешивании этих препаратов.

Раствор лоразепама не следует использовать для растворения оланзапина для инъекций, т.к. эта комбинация удлиняет время растворения.

Оланзапин для инъекций не следует смешивать в одном шприце с галоперидолом, т.к. получающееся низкое pH раствора ослабляет действие оланзапина со временем.

Побочное действие:

Очень часто (≥10%): сонливость, увеличение массы тела. У 34% больных наблюдалось увеличение концентрации пролактина в плазме крови, которое было слабо выраженным и транзиторным (среднее значение максимальных концентраций пролактина не достигало ВГН и статистически достоверно не отличалось от плацебо). Клинические проявления гиперпролактинемии, связанные с приемом оланзапина (т.е. гинекомастия, галакторея, увеличение молочных желез), отмечались редко. У большинства больных нормализация уровней пролактина наблюдалась без отмены оланзапина.

Другим очень частым (≥10%) побочным эффектом, связанным с применением оланзапина в клинических испытаниях у больных с деменцией альцгеймеровского типа, были нарушения походки.

Часто (<10% и ≥1%): головокружение, астения, акатизия, повышение аппетита, периферические отеки, ортостатическая гипотензия, сухость во рту, запоры. Изредка наблюдалось транзиторное, асимптоматическое увеличение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ); в единичных случаях - повышение уровня глюкозы в плазме крови до ≥200 мг/дл (подозрение на диабет), а также ≥160 мг/дл, но <200 мг/дл (подозрение на гипергликемию) у пациентов с исходным уровнем глюкозы ≤ 140 мг/дл, триглицеридемия; у некоторых пациентов отмечалась асимптоматическая эозинофилия.

В приведенной ниже таблице кратко изложены основные побочные эффекты и их частота, зарегистрированные во время клинических испытаний и/или в пострегистрационном периоде, при лечении различными лекарственными формами оланзапина.

Система/Побочный эффект	**Частота (%)**				
	≥10	**<10 и ≥1**	**<1 и ≥0.1**	**<0.1 и ≥0.01**	**<0.01**
Организм в целом					
[2]Астения		+			
[2]Повышенная чувствительность к свету			+		
[1]Увеличение массы тела	+				
Сердечно-сосудистая система					
[2]Брадикардия			+		
[1]Ортостатическая гипотензия		+			
Пищеварительная система					
[2]Запоры		+			
[2]Сухость во рту		+			
[3]Гепатит					+
[2]Повышение аппетита		+			
Метаболические нарушения					
[3]Диабетическая кома					+
[3,5]Диабетический кетоацидоз					+
[3]Гипергликемия					+
[2]Периферические отеки		+			

Нервная система					
[4]Нарушение походки	+				
[2]Акатизия		+			
[2]Головокружение		+			
[3]Судорожные припадки				+	
[2]Сонливость	+				
Кожа и придатки					
[3]Сыпь				+	
Мочеполовая система					
[3]Приапизм					+
Клиническая биохимия					
[1]Увеличение АЛТ		+			
[1]Увеличение АСТ		+			
[1]Увеличение пролактина	+				
[1]Единичные случаи повышения уровня глюкозы ≥160 мг/дл, но <200 мг/дл (подозрение на гипергликемию)		+			
[1]Единичные случаи повышения уровня глюкозы ≥200 мг/дл (подозрение на диабет)		+			
Единичные случаи повышения уровня триглицеридов в ≥ 2 раза ВГН		+			
Гематология					
[1]Эозинофилия		+			
[3]Лейкопения				+	
[3]Тромбоцитопения					+

[1] Оценка показателей из базы данных клинических исследований.

[2] Побочные эффекты, зарегистрированные в базе данных клинических исследований.

[3] Побочные эффекты, зарегистрированные спонтанно при постмаркетинговых исследованиях.

[4] Побочные эффекты, выявленные в клинических исследованиях у больных с деменцией альцгеймеровского типа.

[5] В классификации COSTART обозначается как диабетический ацидоз.

Передозировка:

Симптомы: очень часто (≥10%) - тахикардия, возбуждение, агрессивность, расстройство артикуляции, экстрапирамидные расстройства и нарушения сознания разной степени тяжести (от седативного эффекта до комы). Также отмечались делирий, судороги, злокачественный нейролептический синдром, угнетение дыхания, аспирация, артериальная гипертензия или гипотензия, аритмии сердца (<2% случаев), остановка сердца и дыхания. Минимальная доза при передозировке с летальным исходом составила 450 мг, максимальная доза при передозировке с благоприятным исходом (выживание) - 1.5 г.

Лечение: специфического антидота нет. Показана симптоматическая терапия в соответствии с клиническим состоянием и контролем функций жизненно важных органов (лечение артериальной гипотонии, циркуляторного коллапса, поддержка дыхательной функции). Не следует применять эпинефрин, допамин и другие симпатомиметики, которые являются агонистами β-адренорецепторов, т.к. стимуляция этих рецепторов может усугублять артериальную гипотензию.

Применение при беременности и кормлении грудью:

В случае наступления или планирования беременности во время терапии оланзапином пациенткам следует рекомендовать обратиться к врачу. Из-за ограниченного применения оланзапина при беременности у людей препарат следует назначать при беременности только в случаях, если потенциальная польза терапии для матери значительно превышает потенциальный риск для плода.

В исследовании было выявлено, что оланзапин выделяется с грудным молоком. Во время терапии оланзапином следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Метаболизм оланзапина может изменяться под действием ингибиторов или индукторов изоферментов цитохрома P_{450}, проявляющих специфическую активность в отношении CYP1A2. Клиренс оланзапина повышается у курящих пациентов и у больных, принимающих карбамазепин (в связи с увеличением активности CYP1A2). Известные потенциальные ингибиторы CYP1A2 могут снижать клиренс оланзапина. Оланзапин не является потенциальным ингибитором активности CYP1A2, поэтому при приеме препарата фармакокинетика лекарственных средств, таких как теофиллин, в основном метаболизирующихся при участии CYP1A2, не изменяется.

В клинических испытаниях показано, что однократное введение дозы оланзапина на фоне терапии следующими препаратами не сопровождалось подавлением метаболизма указанных лекарственных средств: имипрамином или его метаболитом дезипрамином (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2), варфарином (CYP2C19), теофиллином (CYP1A2), диазепамом (CYP3A4, CYP2C19). Не выявлено также признаков лекарственного взаимодействия при использовании оланзапина в сочетании с литием или бипериденом.

На фоне устойчивой концентрации оланзапина изменения фармакокинетики этанола не отмечалось. Однако прием этанола вместе с оланзапином может сопровождаться усилением фармакологических эффектов оланзапина, например седативного действия.

Флуоксетин (60 мг однократно или 60 мг ежедневно в течение 8 дней) вызывает увеличение максимальной концентрации оланзапина в среднем на 16% и снижение клиренса оланзапина в среднем на 16%. Степень влияния этого фактора значительно уступает выраженности индивидуальных различий в указанных показателях, поэтому обычно не рекомендуется изменять дозу оланзапина при его назначении в комбинации с флуоксетином.

В исследованиях in vitro с использованием микросом печени человека показано, что оланзапин незначительно подавляет процесс образования глюкуронида вальпроата (основной путь метаболизма вальпроата). Вальпроат также незначительно влияет на метаболизм оланзапина in vitro. Поэтому клинически значимое взаимодействие между оланзапином и вальпроатом маловероятно.

По данным исследований in vitro с использованием микросом печени человека, оланзапин также продемонстрировал крайне малый потенциал в подавлении активности следующих изоферментов цитохрома P_{450}: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4.

Особые указания и меры предосторожности:

При лечении любыми нейролептиками, включая оланзапин, может развиваться злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) - потенциально фатальный симптомокомплекс. Клинические проявления ЗНС включают значительное повышение температуры тела, ригидность мускулатуры, изменение психического статуса и вегетативные нарушения (нестабильный пульс или АД, тахикардия, сердечные аритмии, повышенное потоотделение). Дополнительные признаки могут включать повышение уровня креатинфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Клинические проявления ЗНС или значительное повышение температуры тела без других симптомов ЗНС требуют отмены всех нейролептиков, включая оланзапин.

В сравнительных исследованиях продолжительностью более 6 недель лечение оланзапином достоверно реже сопровождалось развитием дискинезии, требующей медикаментозной коррекции, чем при применении галоперидола. Однако следует учитывать риск 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.

В отдельных случаях прием оланзапина, как правило на ранних этапах терапии, сопровождался транзиторным, асимптоматическим повышением уровней печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ). Особая осторожность необходима при увеличении уровней АСТ и/или АЛТ у больных с недостаточностью функции печени, с ограниченным функциональным резервом печени или у пациентов, получающих потенциально гепатотоксические препараты. В случае увеличения уровней АСТ и/или АЛТ во время применения препарата требуется тщательное наблюдение за пациентом и, при необходимости, снижение дозы.

Препарат следует применять с осторожностью у больных с эпилептическими припадками в анамнезе или подверженных воздействию факторов, снижающих порог судорожной готовности. У таких пациентов при лечении оланзапином судорожные припадки наблюдались редко.

Следует проявлять осторожность при назначении оланзапина пациентам с пониженным количеством лейкоцитов и/или нейтрофилов, пациентам с признаками угнетения/токсического нарушения функции костного мозга под воздействием лекарственных средств в анамнезе, пациентам с угнетением функции костного мозга, обусловленного сопутствующим заболеванием, радиотерапией или химиотерапией в анамнезе, пациентам с гиперэозинофилией или миелопролиферативным заболеванием.

В клинических исследованиях применение оланзапина у больных с клозапинзависимой нейтропенией или агранулоцитозом в анамнезе не сопровождалось рецидивами указанных расстройств.

При проведении клинических исследований терапия оланзапином редко сопровождалась антихолинергическими побочными эффектами. Однако клинический опыт применения оланзапина у больных с сопутствующими заболеваниями ограничен, поэтому рекомендуется проявлять осторожность при назначении оланзапина пациентам с клинически значимой гипертрофией предстательной железы, паралитической непроходимостью кишечника, закрытоугольной глаукомой и сходными состояниями.

В условиях in vitro оланзапин проявляет антагонизм в отношении допамина и, как и другие антипсихотические средства (нейролептики), теоретически может подавлять действие леводопы и агонистов допамина.

С учетом основного действия на ЦНС следует соблюдать осторожность при использовании препарата в сочетании с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем.

Использование в педиатрии

Оланзапин для в/м инъекций у **пациентов в возрасте до 18 лет** не изучался.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Поскольку оланзапин может вызывать сонливость, пациентам, принимающим оланзапин, следует соблюдать осторожность при управлении механическими средствами, включая автомобиль.

При нарушениях функции печени

На ранних этапах терапии прием препарата сопровождался транзиторным, асимптоматическим повышением уровней печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ). Особая осторожность необходима при увеличении уровней АСТ и/или АЛТ у больных с недостаточностью функции печени, с ограниченным функциональным резервом печени или у пациентов, получающих потенциально гепатотоксические препараты. В случае увеличения уровней АСТ и/или АЛТ во время применения препарата требуется тщательное наблюдение за пациентом и, при необходимости, снижение дозы.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в защищенном от света месте при температуре от 15° до 30°C; не замораживать.

Приготовленный раствор следует использовать в течение 1 ч после разведения.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zipreksa_liofilizat