

МЧ РБ

7982 - 2021

АЗАПИН
Таблетки

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

от « 18 - 10 - 2021 г. № 1289

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Прочтите внимательно этот листок-вкладыш перед тем, как начать применение препарата!

Храните этот листок-вкладыш. Вам может понадобиться перечитать его.

Если возникнут дополнительные вопросы, пожалуйста, проконсультируйтесь с Вашим врачом.

Состав лекарственного средства:

международное непатентованное название: clozapine;

основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с плоской поверхностью со скосенными краями и риской, слабого желтого цвета.

Состав:

действующее вещество: клозапин;

1 таблетка содержит клозапина 25 мг или 100 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат; крахмал кукурузный; повидон; кремния диоксид коллоидный безводный; тальк; магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Фармакотерапевтическая группа. Антипсихотические препараты.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азапин – это антипсихотическое средство, которое отличается от классических антипсихотических лекарственных средств.

Клозапин не индуцирует каталепсию или угнетает стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина или амфетамина. Лекарственное средство оказывает только слабое блокирующее действие на допаминовые D₁-, D₂-, D₃- и D₅-рецепторы, но проявляет высокую эффективность относительно D₄-рецепторов, а также оказывает анти-альфа-адреноергическое, антихолинергическое, антигистаминное действие и угнетает реакцию активации. Он также проявляет антисеротонинергические свойства. Клинически Азапин проявляет быстрый и выраженный седативный эффект и оказывает сильное антипсихотическое действие, в частности у пациентов с шизофренией, резистентных к лечению другими лекарственными средствами. В таких случаях Азапин эффективен относительно как продуктивной симптоматики шизофрении, так и негативной. Тяжелые экстрапирамидные реакции, такие как острая дистония, паркинсоноподобные побочные эффекты и акатизия, возникают редко. В отличие от стандартных нейролептиков, Азапин не повышает или почти не повышает уровни пролактина, что дает возможность избежать таких нежелательных эффектов, как гинекомастия, amenорея, галакторея и импотенция.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Всасывание Азапина после перорального применения составляет 90-95 %. Ни скорость, ни степень всасывания не зависят от приема пищи. При первом прохождении Азапин подвергается умеренному метаболизму; абсолютная биодоступность составляет 50-60 %.

Распределение. В стационарном состоянии на фоне двукратного приема лекарственного средства максимальные уровни в крови достигаются в среднем через 2,1 часа (от 0,4 до 4,2 часа). Объем распределения составляет 1,6 л/кг. Связывание клозапина с белками плазмы крови составляет почти 95 %.

Биотрансформация/метаболизм. Перед выведением клозапин почти полностью биотрансформируется. Фармакологическую активность имеет только один из его основных

7982 - 2021

метаболитов – десметил-клозапин. Его действие напоминает действие клозапина, но выражено значительно слабее и менее продолжительное.

Выведение. Выведение клозапина имеет двухфазный характер со средним периодом распада 12 часов (6-26 часов). После однократных доз 75 мг средний период полувыведения составляет 7,9 часа. Это значение увеличивается до 14,2 часа при достижении стационарного состояния в результате применения ежедневных доз по 75 мг в течение по крайней мере 7 дней. Лишь незначительное количество неизмененного лекарственного средства определяется в моче и кале. Приблизительно 50 % принятой дозы выводится в виде метаболитов с мочой и 30 % – с калом.

Линейность/нелинейность. Было отмечено, что в период равновесного состояния при повышении дозы лекарственного средства с 37,5 мг до 75 мг и 150 мг 2 раза в сутки наблюдается линейное дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация в плазме крови/время» (AUC), а также увеличение максимальных и минимальных концентраций в плазме крови.

Фармакокинетика отдельных групп пациентов

Необходимо с особой осторожностью применять лекарственное средство пациентам с нарушениями функций печени, заболеваниями желчных путей и почек. При тяжелом течении заболеваний применение лекарственного средства противопоказано.

Показания.

Стойкая к терапии шизофрения

Азапин следует назначать только тем пациентам с шизофренией, которые резистентны к терапии или толерантны к стандартным нейролептикам по нижеуказанным определениям.

Резистентность к стандартным нейролептикам – это состояние, когда предыдущее лечение со стандартными нейролептиками при соответствующем дозировании и в течение достаточного периода времени не привели к адекватному клиническому улучшению.

Непереносимость стандартных нейролептиков – это состояние, когда происходят тяжелые неуправляемые побочные эффекты неврологического характера (экстрапирамидные симптомы или поздняя дискинезия), которые делают невозможной эффективную нейролептическую терапию с применением стандартных нейролептиков.

Риск рецидива суицидальных попыток

Азапин показан для долговременного снижения риска рецидива суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, которые оцениваются на предмет такого риска на основе их истории болезни и текущей клинической картины.

Психотические расстройства в течение терапии болезни Паркинсона

Азапин показан для лечения психотических расстройств, развивающихся в ходе болезни Паркинсона, в случае если стандартная терапия оказалась неэффективной.

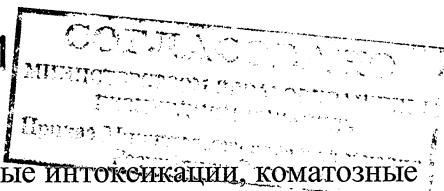
Неэффективность стандартной терапии определяется как отсутствие контроля над психотическими симптомами и/или появление функционально неприемлемого усиления выраженности моторных симптомов после принятия нижеприведенных мер:

- отмена антихолинергических лекарственных средств, включая трициклические антидепрессанты;
- попытка уменьшить дозу допаминергических антипаркинсонических лекарственных средств.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к клозапину или к любому другому компоненту лекарственного средства;
- невозможность регулярно контролировать показатели крови у пациента;
- токсическая или идиосинкритическая гранулоцитопения/агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие химиотерапии, перенесенной ранее);
- агранулоцитоз в анамнезе, индуцированный клозапином;

7982 - 2021



- нарушение функции костного мозга;
- эпилепсия, не поддающаяся контролю;
- алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния;
- сосудистый коллапс и/или угнетение ЦНС любой этиологии;
- тяжелые нарушения со стороны почек или сердца (например миокардит);
- острые заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, потерей аппетита или желтухой; прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность;
- паралитическая непроходимость кишечника;
- Азапин не следует назначать одновременно с лекарственными средствами, которые, как известно, могут вызвать возникновение агранулоцитоза; не следует также одновременно применять депо-нейролептики.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Если Вы принимаете любые другие лекарственные средства, проконсультируйтесь с врачом относительно возможности применения препарата.

Противопоказано одновременное применение

Одновременно с Азапином не следует применять лекарственные средства, которые проявляют существенное угнетающее влияние на функцию костного мозга. Не следует одновременно применять Азапин с депо-нейролептиками длительного действия (которые имеют миелосупрессивный потенциал), поскольку эти вещества не могут быть быстро выведены из организма при необходимости, например в случае нейтропении.

Из-за возможного потенцирования седативного эффекта при применении лекарственного средства Азапин не следует одновременно употреблять алкоголь.

Предостережения, включая коррекцию дозы

Азапин может вызывать депрессивные эффекты на ЦНС наркотических средств, антигистаминных лекарственных средств и бензодиазепинов. Особая осторожность необходима, когда Азапин назначают в комбинации с бензодиазепинами или другими психотропными лекарственными средствами, поскольку в таких случаях повышается риск развития сосудистого коллапса, который редко может быть тяжелым и приводить к остановке сердца или дыхания. Непонятно, можно ли предупредить сердечный или дыхательный коллапс с помощью коррекции дозы.

Из-за возможности аддитивных эффектов необходимо с особой осторожностью применять одновременно лекарственные средства, которые обладают антихолинергическим, антигипертензивным эффектами или угнетают дыхание.

Благодаря своим анти-альфа-адренергическим свойствам Азапин может ослаблять прессорный эффект норадреналина или других лекарственных средств с преимущественным альфа-адренергическим действием и устранять прессорное действие адреналина.

Одновременное применение веществ, которые, как известно, угнетают активность некоторых ферментов цитохрома P450, может привести к увеличению уровней клозапина, и дозу клозапина, возможно, придется уменьшить, чтобы предотвратить развитие нежелательных эффектов. Это является наиболее важным относительно ингибиторов CYP 1A2, таких как кофеин (см. ниже), и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флуоксамин. Некоторые другие ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, пароксетин и в меньшей мере сертралин являются ингибиторами CYP 2D6, и, как следствие, основные фармакокинетические взаимодействия с клозапином являются маловероятными. Кроме того, фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами CYP 3A4, такими как противогрибковые азолы, циметидин, эритромицин и ингибиторы протеазы, являются маловероятными, хотя о некоторых из них сообщалось. Поскольку концентрация клозапина в плазме крови увеличивается при применении кофеина и снижается почти на 50 % после 5 дней без приема кофеина, следовательно, если изменяется количество выпитого ежедневно кофе, может появиться необходимость проведения изменений в дозировании

7982 - 2021

клозапина. В случае внезапного прекращения курения возможно увеличение концентрации клозапина в плазме крови, что приводит к повышению количества нежелательных эффектов. Были зарегистрированы случаи взаимодействия между циталопрамом и клозапином, что может увеличить риск развития нежелательных явлений, связанных с применением клозапина. Характер этого взаимодействия полностью не был выяснен.

Одновременное применение веществ, которые, как известно, индуцируют активность ферментов цитохрома P450, может снизить уровни клозапина в плазме крови, что приводит к снижению эффективности лекарственного средства. К веществам, которые, как известно, индуцируют активность ферментов цитохрома P450 и вступают во взаимодействие с клозапином, о котором сообщалось, относятся например карбамазепин (не следует одновременно применять с клозапином в связи с его миелосупрессивным потенциалом), фенитоин и рифампицин. Известные индукторы CYP1A2, такие как омепразол, могут привести к снижению уровней клозапина. Следует принять во внимание потенциал касательно снижения эффективности клозапина в случае его применения в комбинации с этими веществами.

Другое

Одновременное применение с лекарственными средствами лития или другими веществами, влияющими на активность ЦНС, может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС).

Были зарегистрированы сообщения о редких, но серьезных приступах, в том числе сообщения о начале приступов у пациентов, не больных эпилепсией, а также отдельные сообщения о случаях делирия при одновременном применении клозапина с валпроевой кислотой. Эти эффекты, возможно, развиваются в результате фармакодинамического взаимодействия, механизм которого не был выяснен.

Необходимо уделять внимание пациентам, получающим сопутствующее лечение другими веществами, являющимися или ингибиторами, или индукторами ферментов цитохрома P450. До сих пор клинически значимых взаимодействий не наблюдалось с трициклическими антидепрессантами, фенотиазинами и антиаритмическими средствами типа 1с, которые, как известно, связываются с цитохромом P450 2D6.

Как и при применении других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность в случае назначения клозапина с лекарственными средствами, которые, как известно, увеличивают интервал QTc или приводят к развитию электролитного дисбаланса.

Схема взаимодействий лекарственных средств, которые считаются наиболее важными для клозапина, приведена в таблице 1. Этот перечень не является исчерпывающим.

Наиболее частые лекарственные взаимодействия с клозапином

Таблица 1

| Лекарственное средство | Взаимодействия | Комментарии |
|---|--|---|
| Лекарственные средства, угнетающие функции костного мозга (например карбамазепин, хлорамфеникол), сульфаниламиды (например тримоксазол), пиразолоновые анальгетики (например фенилбутазон), пеницилламин, | Взаимодействие приводит к увеличению риска и/или тяжести угнетения функций костного мозга. | Азапин не следует применять одновременно с другими лекарственными средствами, имеющими известный потенциал угнетения функций костного мозга. |

| | | |
|---|--|--|
| цитостатические средства и инъекции антипсихотических средств длительного действия | | |
| Бензодиазепины | Одновременное применение может увеличить риск развития сосудистого коллапса, что может привести к остановке сердца и/или дыхания. | Хотя такое взаимодействие встречается в редких случаях, рекомендуется соблюдать осторожность при применении этих лекарственных средств вместе. Сообщения свидетельствуют, что угнетение дыхания и коллапс вероятнее всего происходят в начале применения этой комбинации или в случае добавления Азапина к установленному режиму применения бензодиазепинов. |
| Антихолинергические лекарственные средства | Азапин потенцирует действие этих лекарственных средств из-за аддитивной антихолинергической активности. | Необходимо наблюдать за пациентами касательно развития антихолинергических побочных эффектов, например запоров, особенно при применении для контроля гиперсаливации. |
| Антигипертензивные лекарственные средства | Азапин может потенцировать гипотензивное действие этих лекарственных средств в связи с его симпатомиметическими антагонистическими эффектами. | Рекомендуется соблюдать осторожность в случае применения Азапина одновременно с антигипертензивными средствами. Пациентов следует предупредить о риске развития артериальной гипотензии, особенно в период начального подбора дозы лекарственного средства. |
| Алкоголь, ингибиторы МАО, лекарственные средства, угнетающие функции ЦНС, в том числе наркотические средства и бензодиазепины | Усиление влияния на центральную нервную систему. Аддитивное угнетение функций ЦНС, а также нарушение когнитивной и моторной функций при применении в комбинации с такими веществами. | Рекомендуется соблюдать осторожность, если Азапин применяется одновременно с другими активными веществами, влияющими на функции ЦНС. Необходимо проконсультировать пациентов относительно возможного развития аддитивных седативных эффектов и предупредить их не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами. |
| Вещества, которые хорошо связываются с белками (например варфарин или дигоксин) | Азапин может привести к увеличению концентраций этих веществ в плазме крови за счет вытеснения их из мест связывания с белками плазмы крови. | Пациенты должны находиться под контролем на предмет возникновения побочных эффектов, связанных с применением этих веществ, а дозы веществ, которые связываются с белками, нужно в случае необходимости скорректировать. |
| Фенитоин | Добавление фенитоина к схеме применения лекарственного средства Азапин может привести к снижению концентраций клозапина в плазме крови. | В случае если применение фенитоина является необходимым, пациент должен находиться под тщательным наблюдением на предмет ухудшения или повторения психотических симптомов. |

| | | |
|---|---|---|
| Лекарственные средства лития | Одновременное применение может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). | Необходимо наблюдать за пациентами на предмет развития признаков и симптомов ЗНС. |
| Вещества, индуцирующие CYP1A2 (например омепразол) | Одновременное применение может снижать уровни клозапина. | Следует принять во внимание потенциал касательно снижения эффективности клозапина. |
| Вещества, угнетающие CYP1A2 (например флуоксамин, кофеин, ципрофлоксацин) | Одновременное применение может увеличивать уровни клозапина. | Следует принять во внимание потенциал касательно увеличения развития нежелательных эффектов. Соблюдать осторожность необходимо также при прекращении сопутствующего применения лекарственных средств, угнетающих CYP1A2, поскольку это приведет к снижению уровней клозапина. |

Меры предосторожности. Перед началом лечения посоветуйтесь с врачом!

Агранулоцитоз

Препарат Азапин может вызвать развитие агранулоцитоза, т.е. снижения абсолютного числа нейтрофилов менее $500/\text{мм}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$). Поскольку проявления агранулоцитоза могут приводить к развитию серьезных инфекционных заболеваний и летальному исходу, перед началом применения препарата Азапин следует определить число лейкоцитов и нейтрофилов. Начинать лечение препаратом следует только в том случае, если абсолютное число лейкоцитов и нейтрофилов находятся в пределах нормы, т.е. число лейкоцитов $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) и нейтрофилов $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, при применении препарата необходимо регулярно определять число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов. Следует незамедлительно прекратить и не возобновлять лечение препаратом Азапин в случае если абсолютное число лейкоцитов снижается $< 2500/\text{мм}^3$ ($2,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное число нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{л}$). Пациенту, получающему препарат Азапин, необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков и симптомов агранулоцитоза или инфекционного заболевания (например, повышение температуры тела, слабость, заторможенность, или боль в горле) следует немедленно связаться с лечащим врачом.

Частота агранулоцитоза и коэффициент смертности у пациентов, у которых развивается агранулоцитоз, существенно снизились с момента внедрения мониторинга за количеством лейкоцитов и абсолютным количеством нейтрофилов. Поэтому нижеуказанные меры предосторожности являются обязательными и должны проводиться согласно официальным рекомендациям.

Из-за рисков, связанных с применением лекарственного средства Азапин, его назначение возможно если:

- пациенты на исходном уровне имеют нормальные результаты анализов по количеству лейкоцитов (общее количество лейкоцитов $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) и абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$)) и
- у пациентов вычисление общего количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов (АКН) можно проводить еженедельно в течение первых 18 недель лечения и по крайней мере каждые 4 недели после этого. Мониторинг должен продолжаться в течение всего лечения и 4 недели после полного прекращения лечения лекарственным средством Азапин.

7982 - 2021

Перед началом лечения клозапином пациенту следует сделать анализ крови и собрать анамнез, а также провести физикальный осмотр. Пациентов с наличием в анамнезе сердечных заболеваний или результатов, указывающих на отклонения в сердечно-сосудистой системе во время медицинского обследования, следует направлять к специалисту с целью проведения других исследований, которые должны включать проведение ЭКГ; пациент может получать лечение только тогда, когда ожидаемая польза от лечения будет очевидно превышать риски. Врач должен рассмотреть необходимость проведения ЭКГ до начала лечения.

Врачи, назначающие это лекарственное средство, должны полностью соблюдать необходимые меры безопасности.

До начала лечения врачи должны быть уверены в меру своей осведомленности в том, что у пациента ранее не наблюдались нежелательные гематологические реакции в результате применения клозапина, которые приводили к необходимости прекращения приема лекарственного средства. Рецепт на лекарственное средство не должен выдаваться на срок, больший, чем интервал между двумя анализами крови.

В любое время при лечении Азапином немедленное прекращение применения лекарственного средства является обязательным, если количество лейкоцитов меньше, чем $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), или АКН меньше, чем $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$). Пациентам, которым применение лекарственного средства Азапин было прекращено в связи со снижением количества лейкоцитов или АКН, не следует повторно назначать это лекарственное средство. Во время проведения каждой консультации пациенту, получающему Азапин, необходимо напоминать о необходимости немедленно связаться с врачом в случае, если у пациента начинает развиваться любое инфекционное заболевание. Особое внимание необходимо уделить жалобам, касающимся гриппоподобного состояния, таким как лихорадка или боль в горле, а также другим признакам инфекции, которые могут свидетельствовать о развитии нейтропении. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть проинформированы, что в случае появления любого из этих симптомов пациентам необходимо немедленно провести анализ крови с подсчетом количества клеток. Врачам, которые назначают это лекарственное средство, рекомендуется вести учет всех результатов анализов крови пациента и принимать все необходимые меры для предотвращения случайного повторного назначения лекарственного средства таким пациентам в дальнейшем.

Пациентам, имеющим в анамнезе первичные нарушения со стороны костного мозга, лекарственное средство следует назначать лишь тогда, когда ожидаемый эффект от лечения превышает риск. Такие пациенты перед началом лечения лекарственным средством Азапин должны пройти обследование у гематолога.

Пациентам с низким количеством лейкоцитов вследствие доброкачественной этнической нейтропении следует уделять особое внимание, а лечение лекарственным средством Азапин можно начать только после получения согласия гематолога.

Мониторинг количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов

За 10 дней до начала лечения Азапином необходимо подсчитать количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы убедиться в том, что лекарственное средство будут получать только пациенты с нормальными показателями количества лейкоцитов ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]) и абсолютного количества нейтрофилов ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ [$2000/\text{мм}^3$]). Количество лейкоцитов и, если возможно, абсолютное количество нейтрофилов следует контролировать еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем – не менее 1 раза в месяц в течение всего периода лечения. Мониторинг должен продолжаться в течение всего периода лечения и 4 недели после полного прекращения применения лекарственного средства Азапин или до восстановления гематологических показателей. Во время каждого визита необходимо напоминать пациенту о необходимости немедленного обращения к врачу в случае возникновения первых признаков инфекции, повышения температуры тела, боли в горле или других гриппоподобных симптомов. В таких случаях нужно немедленно подсчитать лейкоцитарную формулу крови.

Снижение количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов

7982 - 2021

Если во время лечения Азапином количество лейкоцитов снижается до $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ($3500/\text{мм}^3$) и $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или абсолютное количество нейтрофилов снижается до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) и $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), анализы гематологических показателей необходимо проводить минимум 2 раза в неделю, пока показатели количества лейкоцитов и АКН пациента не стабилизируются до диапазона значений $3000-3500/\text{мм}^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/\text{л}$) и $1500-2000/\text{мм}^3$ ($1,5-2,0 \times 10^9/\text{л}$) или выше соответственно.

Во время лечения лекарственным средством Азапин немедленное прекращение лечения является обязательным, если количество лейкоцитов меньше, чем $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), или АКН меньше, чем $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$). В дальнейшем количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови следует подсчитывать ежедневно, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением касательно развития гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на наличие инфекции. Рекомендуется подтвердить значение гематологических показателей путем выполнения 2 анализов крови в течение 2 последовательных дней, однако применение лекарственного средства Азапин следует прекратить после проведения первого анализа крови.

После прекращения применения лекарственного средства Азапин анализ гематологических показателей нужно проводить до их восстановления.

Алгоритм действий в зависимости от динамики уровня лейкоцитов

Таблица 2

| Количество клеток крови | | Действия, которые необходимо выполнить |
|---|---|---|
| лейкоциты/ мм^3 (/л) | АКН/ мм^3 (/л) | |
| $\geq 3500 (\geq 3,5 \times 10^9)$ | $\geq 2000 (\geq 2,0 \times 10^9)$ | Продолжить лечение лекарственным средством Азапин. |
| $3000-3500 (3,0 \times 10^9 - 3,5 \times 10^9)$ | $1500-2000 (1,5 \times 10^9 - 2,0 \times 10^9)$ | Продолжить лечение лекарственным средством Азапин; проводить анализ крови 2 раза в неделю до стабилизации или повышения гематологических показателей. |
| $< 3000 (< 3,0 \times 10^9)$ | $< 1500 (< 1,5 \times 10^9)$ | Немедленно прекратить лечение лекарственным средством Азапин; проводить анализ крови ежедневно до возвращения гематологических показателей к нормальным значениям. Повторно это лекарственное средство пациенту назначать не следует. |

Если после отмены лекарственного средства Азапин наблюдается снижение количества лейкоцитов до уровня ниже $2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$) или абсолютного числа нейтрофилов ниже $1000/\text{мм}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{л}$), лечение необходимо проводить под руководством опытного гематолога.

Прерывание курса терапии по причинам, связанным с гематологическими показателями
Пациентам, у которых применение лекарственного средства Азапин было прекращено в результате снижения количества лейкоцитов или АКН (см. выше), не следует повторно назначать это лекарственное средство.

Врачам, назначающим Азапин, рекомендуется вести учет всех результатов анализов крови пациента и принимать все необходимые меры для предотвращения случайного повторного назначения лекарственного средства таким пациентам в дальнейшем.

Прерывание курса терапии по причинам, не связанным с гематологическими показателями
Тем пациентам, у которых терапия Азапином, которая продолжалась более 18 недель, была прервана более чем на 3 дня, но менее чем на 4 недели, показан еженедельный контроль количества лейкоцитов в течение дополнительных 6 недель. При условии, что не отмечается

7982 - 2021

отклонений показателей от нормы, дальнейший контроль можно осуществлять не чаще 1 раза в 4 недели. Если терапия Азапином была приостановлена на 4 недели или более, в течение следующих 18 недель лечения необходим еженедельный контроль, а дозу лекарственного средства нужно оттитровать повторно.

Другие меры предосторожности

Азапин содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать это лекарственное средство.

В случае развития *эозинофилии* рекомендуется прекращение применения лекарственного средства Азапин, если количество эозинофилов поднимается выше $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$); повторно лечение можно начать только после того, как количество эозинофилов снизится до уровня ниже $1000/\text{мм}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{л}$).

В случае развития *тромбоцитопении* рекомендуется прекращение применения лекарственного средства Азапин, если количество тромбоцитов ниже $50000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$). При проведении лечения лекарственным средством Азапин может развиться *ортостатическая гипотензия* с/без синкопе. В редких случаях коллапс может быть тяжелым и может сопровождаться остановкой сердца и/или дыхания. Такие реакции развиваются скорее всего при одновременном применении бензодиазепина или любого другого психотропного средства и на начальном этапе титрования дозы в связи с быстрым повышением дозы лекарственного средства; в очень редких случаях такие реакции наблюдались даже после применения первой дозы лекарственного средства. Следовательно, в начале лечения лекарственным средством Азапин необходимо проводить тщательное медицинское наблюдение за пациентами. Мониторинг артериального давления в положении лежа и стоя необходимо проводить в течение первых недель лечения пациентов с болезнью Паркинсона.

Миокардит

Известно, что применение лекарственного средства Азапин связано с повышенным риском развития миокардита, особенно в течение первых 2 месяцев лечения, но не ограничиваясь этим периодом. Иногда миокардит был летальным. В связи с применением лекарственного средства Азапин были также зарегистрированы *перикардит/перикардиальный выпот* и *кардиомиопатия*; эти сообщения также включают случаи с летальными исходами. Развитие миокардита или кардиомиопатии следует подозревать у пациентов, которые испытывают постоянную тахикардию в покое, особенно в первые 2 месяца лечения, и/или учащенное сердцебиение, аритмию, боли в грудной клетке, артериальная гипотензия и другие признаки и симптомы сердечной недостаточности (например необъяснимую усталость, одышку, тахипноэ, или при появлении изменений на ЭКГ) или симптомы, которые имитируют инфаркт миокарда. Другие симптомы, которые могут наблюдаться в дополнение к вышеуказанным симптомам, включают гриппоподобные симптомы, повышение температуры тела. Если есть подозрение на развитие миокардита или кардиомиопатии, лечение лекарственным средством Азапин следует немедленно прекратить, а пациента нужно немедленно направить к кардиологу.

У пациентов, у которых возник миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, не следует проводить повторное лечение препаратом.

Инфаркт миокарда

Имеются сообщения о возникновении инфаркта миокарда, который мог быть летальным. Оценка причин возникновения в большинстве случаев была осложнена ранее существующим тяжелым заболеванием сердца.

Удлинение интервала QT

Как и при применении других антипсихотических лекарственных средств, рекомендуется проявлять осторожность при применении лекарственного средства пациентам с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием в семейном анамнезе удлинения интервала QT. Как и при применении других антипсихотических лекарственных средств,

7982 - 2021

КОГДА
Член РСТЮМ В. Г. А.
РССЛ

рекомендуется проявлять осторожность при назначении клозапина вместе с лекарственными средствами, которые, как известно, увеличивают интервал QTc.

Цереброваскулярные нежелательные явления

Повышение риска возникновения цереброваскулярных нежелательных явлений наблюдалось при применении некоторых антипсихотических средств. Механизм возникновения этих явлений невыяснен. Азапин следует с осторожностью применять пациентам с факторами риска развития инсульта.

Метаболические нарушения

Атипичные антипсихотические средства, включая Азапин, ассоциируются с метаболическими нарушениями, которые могут повысить риск возникновения сердечно-сосудистых/цереброваскулярных нарушений. Эти явления могут включать гипергликемию, дислипидемию, увеличение массы тела.

Гипергликемия

Имеются сообщения о случаях сахарного диабета и тяжелой гипергликемии, которые иногда приводили к кетоацидозу или гиперосмолярной коме, даже у пациентов, не имеющих в анамнезе гипергликемии или сахарного диабета. Не было установлено причинной связи с клозапином, хотя у большинства пациентов уровни глюкозы в крови возвращались к норме после его отмены. Иногда повторное назначение лекарственного средства сопровождалось рецидивом гипергликемии. Влияние Азапина на метabolизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, который был ранее, не исследовалось. У пациентов, которые применяют Азапин и у которых развивается гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, следует рассматривать возможность нарушения толерантности к глюкозе. Для пациентов с выраженной гипергликемией, связанной с лечением, следует рассмотреть возможность прекращения применения Азапина. Пациентам с диагнозом сахарный диабет, которые применяют атипичные антипсихотические средства, следует тщательно контролировать уровень глюкозы. Пациентам с факторами риска возникновения сахарного диабета (такими как ожирение, семейный анамнез), которые начинают лечение антипсихотическими средствами, следует проводить тестирование уровня глюкозы в крови натощак в начале лечения и периодически во время лечения. Пациентам с симптомами гипергликемии следует провести тестирование уровня глюкозы в крови натощак.

Дислипидемия

Нежелательные явления, связанные с показателями липидов, наблюдались у пациентов, получавших атипичные антипсихотические средства, в том числе Азапин. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, включая оценку липидов, в начале лечения и периодически во время лечения.

Увеличение массы тела

При применении лекарственного средства Азапин наблюдается увеличение массы тела. Рекомендуется проводить клинический мониторинг массы тела.

Во время лечения лекарственным средством Азапин следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с эпилепсией в анамнезе, поскольку было зарегистрировано появление дозозависимых судорог. В таких случаях необходимо уменьшить дозу лекарственного средства и, если необходимо, начать противосудорожное лечение.

Пациенты с существующими заболеваниями печени стабильного течения могут получать Азапин, но нуждаются в регулярном исследования показателей функции печени в процессе терапии. У пациентов, у которых во время лечения лекарственным средством Азапин развиваются симптомы возможного *нарушения функции печени*, такие как тошнота, рвота и/или анорексия, следует провести исследование функциональных печеночных проб. В случае, если повышение полученных значений является клинически значимым (более чем в 3 раза выше верхнего предела нормы (ВПН)) или если развиваются симптомы желтухи, лечение лекарственным средством Азапин следует прекратить. Лечение можно возобновить только тогда, когда показатели результатов функциональных печеночных проб

7982 - 2021

возвращаются к нормальным значениям. В таких случаях после повторного применения лекарственного средства Азапин следует тщательно контролировать печеночную функцию. Азапин проявляет антихолинергическую активность, что может привести к развитию нежелательных эффектов во всем организме. Тщательный мониторинг необходим при наличии *увеличения предстательной железы и узкоугольной глаукомы*. Вероятно из-за своих антихолинергических свойств Азапин может приводить к *нарушению перистальтики кишечника* различной степени тяжести: от запора до *кишечной непроходимости, каловой пробки и паралитической непроходимости кишечника*. Редко эти случаи могут быть летальными. Особая осторожность необходима для пациентов с наличием в анамнезе заболеваний толстой кишки или хирургического вмешательства в нижней части брюшной полости, которые получают сопутствующие лекарственные средства, которые заведомо могут стать причиной запора (особенно лекарственные средства с антихолинергическими свойствами, такие как некоторые антипсихотические средства, антидепрессанты и антипаркинсонические средства), поскольку такие препараты могут ухудшить ситуацию. Чрезвычайно важным является выявление и лечение запора.

Во время терапии лекарственным средством Азапин пациенты могут ощущать транзиторное *повышение температуры* тела выше 38°C с пиком заболеваемости в первые 3 недели лечения. Это повышение температуры, как правило, доброкачественное. Иногда это может быть связано с увеличением или уменьшением количества лейкоцитов в крови. Пациентов с повышенной температурой тела нужно тщательно обследовать, чтобы исключить возможность развития инфекции, которая лежит в основе этого явления, или возможность развития агранулоцитоза. У пациентов с высокой температурой тела следует рассматривать возможность развития *злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС)*. Если данный диагноз подтвержден, применение лекарственного средства следует немедленно прекратить и принять соответствующие лечебные меры.

Во время лечения клозапином редко сообщалось о нарушении толерантности к глюкозе и/или развитии или обострении сахарного диабета. Механизм этого явления в настоящее время остается невыясненным. Случаи развития тяжелой гипергликемии, сопровождавшейся кетоацидозом или гиперосмолярной комой, были зарегистрированы очень редко у пациентов с отсутствием в анамнезе гипергликемии; некоторые из этих случаев были летальными. Было установлено, что прекращение применения клозапина приводило, главным образом, к восстановление нарушенной толерантности к глюкозе, а повторное назначение лекарственного средства приводило к повторному появлению этого явления. Вопрос о прекращении применения клозапина следует рассматривать для пациентов, у которых активное лечение гипергликемии лекарственными средствами было неэффективным.

Поскольку применение лекарственного средства Азапин может быть связано с развитием *тромбоэмболии*, иммобилизации пациентов следует избегать. При применении антипсихотических средств были зарегистрированы случаи развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Поскольку у пациентов, получавших антипсихотические средства, часто определяются приобретенные факторы риска ВТЭ, все возможные факторы риска развития ВТЭ необходимо выявить до и во время лечения лекарственным средством Азапин и провести профилактические мероприятия по этому поводу.

После внезапного прекращения применения клозапина были зарегистрированы острые реакции отмены лекарственного средства, поэтому рекомендуется постепенная отмена лекарственного средства. Если есть необходимость во внезапном прекращении приема лекарственного средства (например из-за развития лейкопении), за пациентом следует тщательно наблюдать на предмет повторного появления психотических симптомов и симптомов, связанных с возобновлением холинергической активности, таких как профузное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея.

Применение пациентам в возрасте от 60 лет

Начинать лечение пациентам пожилого возраста рекомендуется с самой низкой дозы лекарственного средства (12,5 мг 1 раз в сутки в первый день лечения), затем дозу можно увеличивать до 25 мг в день.

7982 - 2021

Лечение лекарственным средством Азапин может сопровождаться появлением ортостатической гипотензии; также были зарегистрированы случаи тахикардии, которая может быть устойчивой. Пациенты в возрасте от 60 лет, особенно с ослабленной сердечно-сосудистой системой, могут быть более восприимчивыми к этим эффектам.

Пациенты пожилого возраста могут быть также более восприимчивыми к антихолинергическим эффектам лекарственного средства Азапин, таким как задержка мочи и запор.

Пациенты в возрасте от 60 лет с деменцией

Установлено, что пациенты пожилого возраста с деменцией, получающие лечение антипсихотическими лекарственными средствами, имеют незначительный повышенный риск летального исхода по сравнению с теми пациентами, которые не получают лечения. Как факторы риска в литературных источниках приведены наличие сердечной аритмии, легочные заболевания (например пневмония, с аспирацией или без нее). Имеющихся данных недостаточно, чтобы дать надежную оценку точной величины риска; причина повышенного риска остается на сегодня неизвестной.

Азапин не рекомендован для лечения поведенческих расстройств, связанных с деменцией, у пациентов в возрасте от 60 лет.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Имеются лишь ограниченные клинические данные о влиянии клозапина на беременность. При применении лекарственного средства беременным следует соблюдать осторожность и назначать только в случае, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск для плода.

Неонатальная экспозиция антипсихотических лекарственных средств (в том числе лекарственного средства Азапин) в течение III триместра беременности приводит к риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены лекарственного средства, которые могут варьировать по тяжести и длительности после родов. Сообщалось о случаях возбуждения, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, трепора, сонливости, расстройств со стороны дыхания или расстройств питания. Таким образом, новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

Кормление грудью. Женщинам, получающим лечение лекарственным средством Азапин, не следует кормить грудью.

Женщины репродуктивного возраста. В результате перехода с другого нейролептика на Азапин возможно восстановление нормальной менструальной функции. Следовательно, женщинам репродуктивного возраста следует пользоваться соответствующими средствами контрацепции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. В связи со способностью лекарственного средства Азапин оказывать седативный эффект и снижать порог пароксизмов, пациентам следует избегать управления автомобилем или работы с механическими устройствами, особенно в первые недели лечения.

Применение у детей. Безопасность и эффективность лечения детей лекарственным средством Азапин не установлены, поэтому лекарственное средство не назначают детям.

Способ применения и дозы.

Дозы лекарственного средства подбирают индивидуально. Для каждого пациента следует применять минимальную эффективную дозу.

Начинать лечение лекарственным средством Азапин необходимо только тогда, когда у пациента общее количество лейкоцитов составляет $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$) и показатели находятся в пределах стандартизированного нормального диапазона значений.

Коррекция дозы показана пациентам, которые также получают лекарственные средства, вступающие в фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие с лекарственным средством Азапин, такие как бензодиазепины или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

7982 - 2021

Рекомендовано нижеуказанное дозирование.

Устойчивая к терапии шизофренияНачальная доза

В первый день назначают 12,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки 25 мг) 1 или 2 раза, и 1 или 2 таблетки 25 мг на второй день. При условии хорошей переносимости дозу можно увеличивать постепенно на 25-50 мг/сутки до достижения дозы 300 мг/сутки в течение 2-3 недель. После этого при необходимости суточную дозу можно увеличить до 50-100 мг с интервалами 2 раза в неделю или, желательно, раз в неделю.

Терапевтический диапазон

У большинства пациентов наступления антипсихотического эффекта можно ожидать при дозе 300-450 мг/сутки, которую следует применять за несколько приемов. У некоторых пациентов адекватными могут оказаться меньшие суточные дозы, в то время как другие могут нуждаться в дозах до 600 мг/сутки.

Общую суточную дозу можно разделить на неравные дозы, наибольшую из них нужно принять перед сном.

Максимальная доза

Для достижения полного терапевтического эффекта некоторым пациентам могут потребоваться более высокие дозы; в таких случаях целесообразно постепенное увеличение дозы (то есть прирост дозы не должен превышать 100 мг) до достижения 900 мг/сутки. Увеличение количества нежелательных реакций (в частности пароксизмов) возможно при дозах, превышающих 450 мг/сутки.

Поддерживающая доза

После достижения максимального терапевтического эффекта состояние многих пациентов можно эффективно поддерживать с помощью более низких доз лекарственного средства. Для этого рекомендуется постепенно уменьшать дозу лекарственного средства. Лечение следует проводить в течение не менее 6 месяцев. Если суточная доза лекарственного средства не превышает 200 мг, может быть целесообразным однократный вечерний прием лекарственного средства.

Отмена терапии

В случае запланированного прекращения лечения лекарственным средством Азапин рекомендуется постепенное снижение дозы в течение 1-2 недель. При необходимости резкой отмены лекарственного средства (например из-за лейкопении) следует внимательно наблюдать за пациентом из-за возможного обострения психотической симптоматики или симптоматики, связанной с холинергическим рикошет-эффектом (например усиленное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея).

Возобновление терапии

Если после последнего приема лекарственного средства Азапин прошло более 2 дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы 12,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки 25 мг) 1 или 2 раза в первый день. Если эта доза лекарственного средства переносится хорошо, повышение дозы до достижения терапевтического эффекта можно осуществлять быстрее, чем рекомендуется для первоначального лечения. Однако если у пациента в начальном периоде лечения отмечалась остановка дыхания или сердечной деятельности, но затем дозу лекарственного средства удалось успешно довести до терапевтической, повторное повышение дозы следует осуществлять очень осторожно.

Переход с предыдущего лечения нейролептиками на терапию лекарственным средством Азапин

Как правило, Азапин не следует назначать в комбинации с другими нейролептиками. Если лечение лекарственным средством Азапин необходимо начать пациенту, который уже проходит лечение нейролептиками перорально, рекомендуется, по возможности, сначала прекратить лечение другим нейролептиком, постепенно снижая дозу в течение 1 недели. Лечение лекарственным средством Азапин может быть начато, как описано выше, не ранее чем через 24 часа после полного прекращения приема другого нейролептика.

Риск рецидива суицидальных попыток

Рекомендации по дозировке и способу применения такие же, как и при лечении устойчивой к терапии шизофрении.

Психотические расстройства в течение терапии болезни Паркинсона

Начальная доза не должна превышать 12,5 мг/сутки ($\frac{1}{2}$ таблетки 25 мг), принятая как однократная доза вечером. Дальнейшие увеличения дозы должны быть на 12,5 мг с максимальным в 2 раза в неделю до 50 мг – дозы, которая должна быть достигнута не ранее конца 2 недели. Общую суточную дозу следует принимать преимущественно однократно вечером.

Средняя эффективная доза, как правило, составляет от 25 мг до 37,5 мг/сутки. Если лечение в течение по крайней мере одной недели в дозе 50 мг/сутки не обеспечивает удовлетворительного терапевтического ответа, дозу можно осторожно увеличивать на 12,5 мг в неделю.

Дозу 50 мг/сутки следует превышать только в исключительных ситуациях, а максимальная доза никогда не должна превышать 100 мг/сутки.

Увеличение дозы следует ограничить или прекратить, если возникает ортостатическая гипотензия, чрезмерный седативный эффект или спутанность сознания. Артериальное давление необходимо контролировать в течение первых недель лечения.

Если полная ремиссия психотической симптоматики продолжается в течение по крайней мере 2 недель, можно увеличить дозировки противопаркинсонических средств, если увеличение базируется на моторном статусе. Если этот подход приводит к рецидиву психотических симптомов, дозу Азапина можно увеличить с приростами 12,5 мг/неделю до максимальной дозы 100 мг/сутки, принимая в виде однократной дозы или в 2 приема.

Завершение терапии

Рекомендуется постепенное снижение дозы на 12,5 мг по крайней мере за 1 неделю (лучше – за 2 недели). Лечение следует немедленно прекратить при возникновении нейтропении или агранулоцитоза. В этой ситуации необходим тщательный психический контроль за пациентом, поскольку симптомы могут быстро возобновиться.

Применение пациентам пожилого возраста

Рекомендуется начинать лечение с особо низкой дозы лекарственного средства (в первый день – 12,5 мг однократно) с последующим повышением дозы не более чем на 25 мг в сутки.

Применение пациентам с сердечно-сосудистыми нарушениями

Рекомендуется начинать лечение с низкой дозы лекарственного средства (в первый день – 12,5 мг 1 раз в сутки) с последующим медленным и небольшим повышением дозы.

Применение пациентам с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью начальная доза лекарственного средства должна составлять в первый день – 12,5 мг 1 раз в сутки с последующим медленным и небольшим повышением дозы.

Применение пациентам с печеночной недостаточностью

Пациенты с печеночной недостаточностью должны применять препарат с осторожностью и осуществлять регулярный мониторинг показателей функции печени.

Передозировка.

Известно, что в случае острой преднамеренной или случайной передозировки лекарственным средством Азапин смертность составляет около 12%. Большинство летальных исходов были обусловлены сердечной недостаточностью или аспирационной пневмонией и возникли после приема доз лекарственного средства, превышающих 2000 мг. Были сообщения о пациентах, которые выздоровели после передозировки, вызванной приемом более 10000 мг. Однако у нескольких взрослых пациентов, преимущественно у тех, кто раньше не использовал Азапин, прием лекарственного средства всего лишь в дозе 400 мг привел к развитию коматозных состояний, угрожающих жизни, и в одном случае – к смерти. У детей младшего возраста прием 50-200 мг приводил к выраженному седативному эффекту или коме, но без летального исхода.

Симптомы: сонливость, летаргия, кома, арефлексия, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, делирий, экстрапирамидные симптомы, повышение рефлексов, судороги;

7982 - 2021

повышенное слюноотделение, расширение зрачка, нечеткость зрения; колебания температуры; артериальная гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмия; аспирационная пневмония, одышка, угнетение или нарушение дыхания.

Лечение. Специфический антидот неизвестен. Показаны такие неспецифические меры: немедленное и повторное промывание желудка и/или дальнейшее введение активированного угля в течение 6 часов после применения лекарственного средства; кардиореспираторная интенсивная терапия (ЭКГ, постоянный мониторинг); постоянный контроль электролитов и кислотно-щелочного равновесия. Перitoneальный диализ и гемодиализ вряд ли будут эффективными. Применение эpineфрина следует избегать при лечении артериальной гипотензии из-за возможности развития эффекта «обратного эpineфрина».

При антихолинергическом эффекте применяют парасимпатомиметические агенты физостигмин (проникает через гематоэнцефалический барьер), пиридостигмин или неостигмин.

При аритмии применяют лекарственные средства калия, бикарбонат калия или дигиталис в зависимости от симптомов; хинидин или прокаинамид противопоказаны.

При артериальной гипотензии проводят инфузию альбумина или плазмозаменителей. Допамин или ангиотензин являются наиболее эффективными стимуляторами. Адреналин и другие бета-симпатомиметики противопоказаны (возможно увеличение вазодилатации).

В случае судорог применяют diazepam внутривенно или фенитоин внутривенно медленно. Барбитураты длительного действия противопоказаны.

Из-за возможности развития задержки реакций за пациентом следует наблюдать как минимум 5 дней.

Побочные эффекты.

В основном профиль нежелательных явлений при применении клозапина является предсказуемым благодаря его фармакологическим свойствам. Важным исключением является способность лекарственного средства вызывать развитие агранулоцитоза. Из-за этого риска назначение лекарственного средства ограничивается применением для лечения шизофрении, резистентной к лечению другими лекарственными средствами, и психоза, наблюдающегося в ходе терапии болезни Паркинсона, в случае, если стандартное лечение оказалось неэффективным. Хотя мониторинг по показателям крови является важной частью наблюдения за пациентами, получающими клозапин, врач должен знать о других редких, но серьезных побочных реакциях, которые могут быть диагностированы на ранних стадиях развития только путем тщательного наблюдения за пациентом и опроса пациента, с целью предотвращения заболевания и смертности.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: снижение общего количества лейкоцитов, нейтропения, эозинофилия, лейкоцитоз; агранулоцитоз; анемия, лимфопения; тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Гранулоцитопения и/или агранулоцитоз являются возможными осложнениями терапии Азапином. Хотя агранулоцитоз в большинстве случаев проходит после отмены лечения, он может привести к сепсису и оказаться смертельным. Для предупреждения развития агранулоцитоза, опасного для жизни, необходимо быстро отменить прием Азапина. Для этого нужно регулярно контролировать количество лейкоцитов крови.

Со стороны обмена веществ: увеличение массы тела, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, даже у тех пациентов, которые в анамнезе не имели гипергликемии или сахарного диабета, тяжелая гипергликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома, даже у тех пациентов, которые в анамнезе не имели гипергликемии или сахарного диабета, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Во время лечения клозапином изредка сообщалось о нарушении толерантности к глюкозе и/или развитие или обострение сахарного диабета. Очень редко у пациентов, которые ранее в анамнезе не имели гипергликемии и которые получали лечение лекарственным средством Азапин, были зарегистрированы случаи тяжелой гипергликемии, которая иногда приводило к развитию кетоацидоза/гиперосмолярной комы.

7982 - 2021

Уровни глюкозы возвращались к нормальным значениям у большинства пациентов после прекращения лечения Азапином; при повторном назначении лекарственного средства иногда гипергликемия наблюдалась снова. Хотя большинство пациентов имели факторы риска развития инсулин-независимого сахарного диабета, случаи гипергликемии также были зарегистрированы у пациентов, у которых о факторах риска ничего не было известно.

Со стороны психики: дизартрия, дисфемия, беспокойство, возбуждение.

Со стороны нервной системы: сонливость и седативный эффект, головокружение; нечеткость зрения, головная боль, трепет, ригидность мышц, акатизия, экстрапирамидальные симптомы, эпилептические припадки, судороги, миоклонические подергивания; спутанность сознания, делирий; поздняя дискинезия, обсессивно-компульсивные симптомы.

Азапин может вызывать изменения показателей ЭЭГ, включая комплексы спайков и волн. Лекарственное средство снижает судорожный порог в зависимости от дозы и может повлечь миоклонические судороги или генерализованные припадки. С большей вероятностью эти симптомы развиваются при быстром увеличении дозы и у пациентов с эпилепсией, которая была ранее. В таких случаях необходимо уменьшить дозу и при необходимости назначить противосудорожное терапию. Следует избегать назначения карbamазепина из-за его потенциала подавлять функцию костного мозга. Были сообщения о возникновении судорог с летальным исходом. При назначении других противосудорожных лекарственных средств следует рассмотреть возможность фармакокинетического взаимодействия. Редко у пациентов, получающих лечение лекарственным средством Азапин, возможен делирий.

Очень редко сообщалось о появлении поздней дискинезии у пациентов, получавших лечение Азапином вместе с другими нейролептиками. При приеме Азапина улучшались симптомы поздней дискинезии, которые развивались на фоне приема других нейролептиков.

Со стороны органов зрения: помутнение зрения.

Со стороны сердца: тахикардия; изменения на ЭКГ; кардиомиопатия, остановка сердца.

Возможны тахикардия и ортостатическая гипотензия с/без синкопе, особенно в первые недели лечения. Распространенность и тяжесть артериальной гипотензии зависят от скорости и величины титрования дозы лекарственного средства. Сообщалось о случаях циркуляторного коллапса как результат тяжелой артериальной гипотензии, которая была связана, в частности, с быстрым титрованием дозы лекарственного средства, с возможными серьезными последствиями остановки сердца или дыхания.

У незначительного количества пациентов, получавших лечение клозапином, наблюдались изменения показателей ЭКГ, похожие на изменения, наблюдавшиеся при применении других антипсихотических лекарственных средств, в том числе снижение сегмента S-T и сглаживание или инверсия Т-волны, которые возвращались в норму после прекращения применения лекарственного средства. Клиническое значение этих изменений остается неясным. Однако, такие нарушения были выявлены у пациентов с миокардитом, что следует принять во внимание.

Были получены отдельные сообщения об аритмии, перикардите/перикардиальном выпоте и миокардите, которые иногда были летальными.

В большинстве случаев миокардит наблюдался в течение первых 2-х месяцев от начала лечения клозапином.

Кардиомиопатия, в целом, развивалась в ходе лечения позже.

Одновременно с некоторыми случаями миокардита (около 14 %) и перикардита/перикардиального выпота были зарегистрированы случаи эозинофилии; однако в настоящее время остается неизвестным, является ли эозинофилия надежным предвестником развития кардита.

Признаки и симптомы миокардита или кардиомиопатии включают стойкую тахикардию в состоянии покоя, ощущение сердцебиения, аритмию, боль в грудной клетке и другие признаки и симптомы сердечной недостаточности (например необъяснимая утомляемость, одышка, тахипноэ) или симптомы, имитирующие инфаркт миокарда. Другие симптомы,

7982 - 2021

которые могут присутствовать в дополнение к вышеуказанным симптомам, включают гриппоподобные симптомы.

Случаи внезапной, неясной смерти, как известно, встречаются среди психически больных пациентов, получающих обычные антипсихотические средства, а также среди психиатрических пациентов, не получающих лечения. Такие случаи смерти встречались у пациентов, получавших лечение клозапином, очень редко.

В очень редких случаях были зарегистрированы явления желудочковой тахикардии и удлинение интервала QT, которые могут быть связаны с желудочковой тахикардией типа «пирамид», хотя убедительная причинно-следственная связь с применением этого лекарственного средства не выявлена.

Со стороны сосудистой системы: артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, синкопе, тромбоэмболия, венозная тромбоэмболия.

Со стороны дыхательной системы: аспирация пищи (попадание в дыхательные пути), пневмония и инфекции нижнего отдела дыхательных путей, которые могут быть летальными; угнетение или остановка дыхания с или без циркуляторного коллапса.

Со стороны пищеварительной системы: запор, гиперсаливация; тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту; дисфагия; увеличение слюнной железы, непроходимость кишечника, паралитическая кишечная непроходимость, задержка стула.

Аспирация пищи может возникнуть у пациентов с дисфагией или вследствие острой передозировки лекарственным средством.

Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы: повышение печеночных ферментов; гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит; фульминантный некроз печени.

В случае, если развивается желтуха, применение лекарственного средства Азапин следует прекратить. В редких случаях сообщалось о развитии острого панкреатита.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные реакции.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи, задержка мочи; интерстициальный нефрит.

Со стороны репродуктивной системы: приапизм.

Общие нарушения: усталость, повышение температуры тела, доброкачественная гипертермия, нарушения регуляции потоотделения и температуры тела; злокачественный нейролептический синдром; внезапная смерть по невыясненным причинам, реакции гиперчувствительности.

Случаи злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) были зарегистрированы у пациентов, получавших клозапин или в виде монотерапии или в комбинации с лекарственными средствами лития или другими активными веществами, влияющими на функции ЦНС.

Сообщалось о случаях развития острых реакций отмены лекарственного средства.

Лабораторные показатели: повышение уровня креатинфосфоркиназы.

Заболевания в период беременности, в послеродовой и перинатальный периоды: синдром отмены лекарственного средства у новорожденных.

Также сообщалось о возникновении нижеуказанных нежелательных реакций:

Со стороны иммунной системы: отек Квинке, лейкоцитокластический васкулит.

Со стороны нервной системы: холинергический синдром (после внезапной отмены лекарственного средства); изменения ЭЭГ, плевротонус.

Со стороны сердца: инфаркт миокарда, который может приводить к летальному исходу; стенокардия.

Со стороны дыхательной системы: заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: диарея; дискомфорт в животе/изжога/диспепсия.

Со стороны мышечной системы: мышечные спазмы; мышечная слабость, миалгия; системная красная волчанка.

Со стороны печени, желчевыводящих путей: печеночный стеатоз; печеночный некроз; гепатотоксичность; гепатофиброз; цирроз печени; нарушение функции печени, включая

НД РБ

7982 - 2021

гепатоцеллюлярные, холестатические или смешанные поражения печени, печеночная недостаточность, которая может быть летальной и требует трансплантации печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нарушение пигментации.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: ночной энурез; почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: ретроградная эякуляция.

В случае появления любых нежелательных реакций необходимо посоветоваться с врачом!

Срок годности. 4 года.

Препарат нельзя применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска.

По рецепту.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 5 блистеров вместе с листком-вкладышем вкладывают в пачку из картона для потребительской тары.

Информация о производителе.

АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua