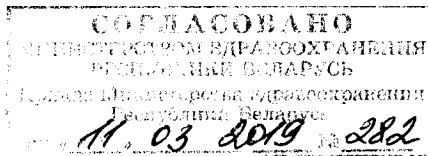


5767 - 2017



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА / CLOZAPINE-MAKHPARMA

Торговое название

КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА

Международное непатентованное название

Клозапин / Clozapine

Описание

25мг: От бледно-жёлтого до жёлтого цвета, круглые плоскоцилиндрические таблетки без оболочки, с фаской, с гравировкой "FC", разделительной риской и гравировкой "1" с одной стороны.

100мг: От бледно-жёлтого до жёлтого цвета, круглые плоскоцилиндрические таблетки без оболочки, с фаской, с гравировкой "FC", разделительной риской и гравировкой "3" с одной стороны.

Состав

действующее вещество: клозапин

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, Повидон К30, кремния диоксид коллоидный безводный, тальк, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки 25мг и 100мг

Фармакотерапевтическая группа: Антипсихотические средства. Диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины.

Код АТХ: N05AH02

Фармакологические свойства

Атипичный нейролептик, оказывает выраженное антипсихотическое и седативное действие.

Фармакодинамика

Клозапин - производное вещество трициклического дибензодиазепина, антипсихотический препарат, отличающийся от стандартных нейролептиков как своими фармакологическими свойствами, так и клиническим действием. В фармакологических экспериментах клозапин не индуцирует каталепсию, не ингибирует апоморфин или амфетамин-индуцированное стереотипное поведение. Клозапин в незначительной степени блокирует допаминовые D₁-, D₂-, D₃- и D₅-рецепторы и в большей степени D₄-рецепторы, в дополнение к сильному анти-альфа-адренергическому, антихолинергическому, антигистаминному действиям и подавлению реакции активации ЦНС. Кроме того, было показано, что препарат обладает антисеротонинергическими свойствами. Клозапин имеет быстрый и выраженный седативный эффект и оказывает сильное антипсихотическое действие, в частности у пациентов, резистентных к лечению другими лекарственными препаратами. Не проводились исследования острого эффекта краткосрочного лечения суицидального поведения пациентов с другими психическими расстройствами, поэтому применение клозапина по этим показаниям не рекомендуется. Клозапин нельзя назначать пациентам с депрессией с психотическими симптомами.

Клозапин практически не вызывает серьезных экстрапирамидных реакций типа острой дистонии. Паркинсоноподобные побочные эффекты и акатизия встречаются редко. В отличие от «классических» нейролептиков клозапин не повышает или повышает незначительно уровень пролактина, что позволяет избежать таких побочных эффектов, как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция.

Фармакокинетика

Абсорбция

Всасывание клозапина после перорального применения составляет 90-95 %. Ни скорость, ни степень всасывания не зависят от приема пищи. При первом прохождении клозапин претерпевает умеренный метаболизм; абсолютная биодоступность составляет 50-60%. В

стационарном состоянии на фоне двукратного приема препарата C_{\max} в крови достигается в среднем через 2,1 ч (от 0,4 до 4,2 ч).

Было установлено, что в период стационарного состояния при повышении дозы препарата с 37,5 мг до 75 мг и 150 мг (2 раза в сутки) отмечается линейное дозозависимое увеличение AUC и максимальных и минимальных уровней в плазме крови.

Распределение/метаболизм

Объем распределения составляет 1,6 л/кг массы тела. Связывание клозапина с белками плазмы крови составляет около 95 %. Перед выведением клозапин почти полностью биотрансформируется. Фармакологической активностью обладает лишь один из его основных метаболитов - десметил-клозапин. Его действие напоминает действие клозапина, но выражено значительно слабее и менее продолжительное.

Выведение

Выведение клозапина имеет двухфазный характер со средним периодом полувыведения 12 ч (6-26 ч). После однократных доз 75 мг средний $T_{1/2}$ составлял 7,9 ч. Это значение увеличивается до 14,2 ч при достижении стационарного состояния в результате применения ежедневных доз по 75 мг в течение не менее 7 дней. Лишь незначительное количество неизмененного препарата было выявлено в моче и кале. Около 50 % принятой дозы выводится в виде метаболитов с мочой и 30 % - с калом.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Хотя фармакокинетические исследования не проводились, данные о биотрансформации и выведении клозапина указывают на необходимость особой осторожности при лечении пациентов с заболеваниями печени, желчевыводящих путей или почек. Клозапин противопоказан при тяжелых случаях таких заболеваний из-за риска кумуляции.

Показания к применению

Устойчивая к терапии шизофрения

КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА следует назначать только тем пациентам с шизофренией, которые резистентны к терапии или толерантны к стандартным нейролептикам со следующими определениями. Критерий «резистентность к стандартным нейролептикам» применяется, когда предыдущее лечение со стандартными нейролептиками при соответствующей дозировке и в течение достаточного периода времени не привели к адекватному клиническому улучшению. «Непереносимость стандартных нейролептиков» применяется, когда возникают тяжелые управляемые побочные эффекты неврологического характера (экстрапирамидные симптомы или поздняя дискинезия) и делают невозможной эффективную нейролептическую терапию с применением стандартных нейролептиков.

КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА также показан к применению при психотических расстройствах на фоне болезни Паркинсона в случаях, когда традиционная терапия не приносит положительных результатов.

Способ применения и дозы

Дозу следует подбирать индивидуально. Каждому пациенту необходимо применять минимальную эффективную дозу. Общую суточную дозу можно разделить на неравные дозы, наибольшую из них следует принять перед сном. Рекомендуются следующее дозирование:

Устойчивая к терапии шизофрения

Начальная доза: в 1-й день назначают 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) 1 или 2 раза, после чего 1 или 2 таблетки 25 мг на 2-й день. При хорошей переносимости доза может быть повышена постепенно на 25-50 мг/сут с целью достижения уровня дозы 300 мг/сут в течение 2-3 недель. После этого, при необходимости суточная доза может быть повышена до 50-100 мг с интервалами 2 раза в неделю или желателно еженедельно.

Терапевтическая доза: у большинства пациентов наступления антипсихотической эффективности можно ожидать при применении дозы 300-450 мг/сут в 2-4 приема. У некоторых пациентов адекватными могут оказаться низкие суточные дозы, в то время как другим могут потребоваться дозы до 600 мг/сут.

Максимальная доза: для достижения полного терапевтического эффекта некоторым пациентам могут потребоваться более высокие дозы; в таких случаях максимально допустимой дозой является 900 мг/сут, с максимальным индивидуальным приростом 100 мг. Увеличение

количества нежелательных реакций (в частности пароксизмов) возможно в дозах, превышающих 450 мг/сут.

Поддерживающая доза: после достижения максимального терапевтического эффекта многие пациенты могут перейти на применение лекарственного средства в поддерживающих дозах. Для этого рекомендуется постепенно снижать дозу препарата. Лечение следует проводить не менее 6 месяцев. Если суточная доза не превышает 200 мг, может быть целесообразным однократный вечерний прием препарата.

Отмена терапии: в случае запланированного прекращения лечения препаратом рекомендуется постепенное снижение дозы в течение 1-2 недель. При необходимости резкой отмены препарата (например, из-за лейкопении) следует пристально наблюдать за состоянием пациента 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 препарата прошло более 2 дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы 12,5 мг (половина 25 мг таблетки) 1 или 2 раза в 1-й день. Если эта доза препарата переносится хорошо, повышение дозы до достижения терапевтического эффекта можно осуществлять быстрее, чем это рекомендуется для первоначального лечения. Однако если у больного в первоначальный период лечения отмечалась остановка дыхания или сердечной деятельности, но затем дозу препарата удалось успешно довести до терапевтической, повторное повышение дозы следует осуществлять крайне осторожно.

Переход с предыдущего лечения нейролептиками на терапию препаратом КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА: как правило, не следует назначать клозапин в комбинации с другими нейролептиками. Если же лечение препаратом КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА необходимо начать у пациента, который уже получает лечение нейролептиками перорально, рекомендуется, по возможности, сначала прекратить лечение другим нейролептиком, постепенно снижая дозу в течение 1 недели. Лечение препаратом КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА может быть начато, как описано выше, не ранее чем через 24 ч после полного прекращения приема другого нейролептика.

Регулирование дозы требуется для пациентов, получающих препараты, взаимодействующие с клозапином, такие как бензодиазепины, карбамазепин или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при психотических расстройствах на фоне болезни Паркинсона в случаях, когда стандартная терапия не принесла положительных результатов.

Начальная доза не должна превышать 12,5 мг/сут в вечернее время. Последующее увеличение дозы должно происходить с шагом 12,5 мг не более двух раз в неделю до максимума, составляющего 50 мг, который не может быть превышен до конца второй недели. Общая суточная доза должна желательным образом приниматься как разовая доза в вечернее время.

Средняя эффективная доза, как правило, составляет 25 и 37,5 мг/сут. В случае если лечение в течение, по крайней мере, одной недели при применении дозы в 50 мг не обеспечивает удовлетворительного терапевтического ответа, доза может быть увеличена с шагом 12,5 мг в неделю.

Доза в 50 мг/сут может быть превышена только в исключительных случаях, а максимальную дозу в 100 мг/сут превышать запрещено.

Увеличение дозы должно быть ограничено или прекращено, если у пациента наблюдаются ортостатическая гипотензия, чрезмерный седативный эффект или спутанность сознания.

Мониторинг АД должен проводиться в течение первых недель лечения.

При полной ремиссии психотических симптомов, по крайней мере, в течение 2 недель, возможно увеличение дозы противопаркинсонических препаратов, показанных к применению на основании состояния моторной функции. Если при этом наблюдается повторное возникновение психотических симптомов, доза клозапина может быть увеличена с шагом 12,5 мг в неделю до максимума в 100 мг/сут, и применяться в виде одной или двух разделенных доз (см. выше).

Окончание терапии: рекомендуется постепенное уменьшение дозы препарата с шагом 12,5 мг в течение, по крайней мере, одной недели (желательно двух).

Лечение должно быть немедленно прекращено в случае развития нейтропении или агранулоцитоза (см. раздел «Меры предосторожности»). В этой ситуации необходим тщательный мониторинг психиатрического состояния пациента, так как возможно повторное возникновение симптомов.

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 60 лет) рекомендуется начинать лечение с низкой дозы (12,5 мг однократно в первый день) с последующим увеличением дозы не более чем на 25 мг в сутки.

Дети и подростки

Исследования по безопасности и эффективности приема клозапина у данной категории пациентов отсутствуют.

Назначение лекарственного средства КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА *пациентам с сердечно-сосудистыми нарушениями, почечной недостаточностью* следует начинать с низкой дозы (по 12,5 мг в первые сутки) с последующим медленным и небольшим повышением. Назначение противопоказано у пациентов с тяжелой степенью сердечно-сосудистых нарушений (см. «Противопоказания»).

Пациентам с печеночной недостаточностью КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА следует назначать с осторожностью и под постоянным мониторингом функционального состояния печени.

Побочное действие

При оценке частоты появления разных побочных реакций использовались следующие градации: очень часто - $>1/10$, часто - от $1/100$ до $<1/10$, иногда - от $1/1000$ до $<1/100$, редко - от $1/10000$ до $<1/1000$, очень редко - $<1/10000$.

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: часто - лейкопения, нейтропения, эозинофилия, лейкоцитоз; нечасто - агранулоцитоз; редко - лимфопения; очень редко - тромбоцитопения, тромбоцитоз, анемия. Гранулоцитопения и/или агранулоцитоз являются возможными осложнениями терапии клозапином. Хотя агранулоцитоз в большинстве случаев проходит после отмены лечения, он может привести к сепсису и оказаться смертельным. Большинство случаев агранулоцитоза (около 70 %) развиваются в течение первых 18 недель терапии. Для предупреждения развития агранулоцитоза, опасного для жизни, необходимо быстро отменить прием препарата. Поэтому следует регулярно контролировать количество лейкоцитов в крови. Могут развиваться лейкоцитоз и/или эозинофилия неизвестной этиологии, особенно в течение нескольких первых недель терапии.

Нарушения обмена веществ: часто/очень часто - увеличение массы тела (4-31%), которое может быть существенным; редко - нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет даже у пациентов без гипергликемии или сахарного диабета в анамнезе; очень редко - тяжелая гипергликемия, которая очень редко приводит к кетоацидозу или гиперосмолярной коме даже у пациентов без гипергликемии или сахарного диабета в анамнезе, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Нарушения психики: часто - речевые расстройства; нечасто - заикание; редко - беспокойство, возбуждение; очень редко - обсессивно-компульсивное расстройство.

Со стороны нервной системы: очень часто - сонливость и седативный эффект (39-46 %), головокружение (19-27 %); часто - нечеткость зрения, головная боль, тремор, ригидность мышц, акатизия, экстрапирамидные симптомы, эпилептические припадки, судороги, миоклонические подергивания; редко - спутанность сознания, делирий. Клозапин может вызывать изменения показателей ЭЭГ, включая комплексы спайков и волн. Препарат снижает судорожный порог в зависимости от дозы и может вызвать миоклонические судороги или генерализованные припадки. С большей вероятностью эти симптомы развиваются при быстром повышении дозы и у пациентов с эпилепсией в анамнезе. В таких случаях необходимо снизить дозу и при необходимости назначить противосудорожную терапию. Следует избегать назначения карбамазепина из-за его потенциала угнетать функцию костного мозга. При назначении других противосудорожных препаратов следует рассмотреть возможность фармакокинетического взаимодействия. Были сообщения о судорогах с летальным исходом. Экстрапирамидные симптомы легче и менее частые, чем развивающиеся при приеме

стандартных нейролептиков. Острая дистония не была подтверждена как нежелательный эффект терапии клозапином.

Очень редко сообщалось о появлении поздней дискинезии у пациентов, получавших лечение клозапином вместе с другими нейролептиками, следовательно, причинную связь нельзя установить. При приеме клозапина уменьшалась выраженность симптомов поздней дискинезии, которые развивались на фоне приема других нейролептиков. Редкими были сообщения о злокачественном нейролептическом синдроме у пациентов, получавших монотерапию клозапином или вместе с препаратами лития, или с другими препаратами центрального действия. В таких случаях препарат следует немедленно отменить и начать интенсивную терапию. Основными симптомами злокачественного нейролептического синдрома являются ригидность, гипертермия, изменения сознания и вегетативная лабильность.

Со стороны сердца: очень часто - тахикардия (25 %, особенно в первые несколько недель лечения); очень редко - остановка сердца. Могут часто развиваться изменения показателей ЭКГ (депрессия сегмента ST, сглаживание и инверсия T-волны, нарушение проводимости). Были получены отдельные сообщения об аритмии, перикардите (с перикардальным выпотом или без него), кардиомиопатии и миокардите (с эозинофилией или без нее), некоторые из них оказались смертельными. Клинические симптомы могут напоминать таковые инфаркта миокарда или гриппа. Следует рассмотреть возможность диагноза миокардита у пациентов, применяющих клозапин, у которых развивается тахикардия в состоянии покоя, сопровождающаяся аритмией, одышкой или симптомами сердечной недостаточности, а при подтверждении этого диагноза лечение следует отменить. Очень редкими были сообщения о кардиомиопатии. При диагностировании кардиомиопатии препарат следует отменить. В очень редких случаях были зарегистрированы явления желудочковой тахикардии и удлинение интервала QT, которые могут быть связаны с желудочковой тахикардией типа «пируэт», хотя убедительная причинно-следственная связь с применением клозапина не выявлена.

Со стороны сосудистой системы: часто - артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, синкопе; редко - тромбоэмболия, включая летальные случаи и случаи, возникающие в комбинации с некрозом органов (например кишечника); сосудистый коллапс в результате тяжелой гипотензии, особенно в связи с резким повышением дозы, с потенциально серьезным последствием остановки сердца или дыхания. Частота и степень тяжести гипотензии зависят от скорости и количества повышенной дозы.

Со стороны дыхательной системы: редко - аспирация пищи (попадание в дыхательные пути); очень редко - угнетение/остановка дыхания. Были сообщения о пневмонии, которая развивалась на протяжении применения препарата (связь непонятна).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - запор (14-25 %), гиперсаливация (31-48 %); часто - тошнота, рвота, сухость во рту; редко - дисфагия; очень редко - увеличение слюнных желез, непроходимость кишечника, паралитическая кишечная непроходимость, задержка кала.

Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы: часто - повышение печеночных ферментов; редко - гепатит, желтуха, острый панкреатит; очень редко - фульминантный некроз печени. Если у пациента развивается желтуха, препарат следует немедленно отменить.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень редко - кожные реакции.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - недержание мочи, задержка мочи; очень редко - интерстициальный нефрит, нарушения функции почек, почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко - приапизм, импотенция, изменения в эякуляции, дисменорея.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - нечеткость зрения.

Прочие нарушения: часто - утомляемость, повышение температуры тела, доброкачественная гипертермия, нарушения регуляции потоотделения и температуры тела.

Лабораторные показатели: редко - повышение уровня КФК; очень редко - гипонатриемия.

Смертельные случаи на протяжении лечения

Известно, что у пациентов с психическими заболеваниями, применяющих стандартные нейролептики, может случиться внезапная смерть неустановленной этиологии, но также она

может наступить у пациентов, не получающих лечения. Подобные эпизоды отмечали при применении клозапина даже у пациентов младшего возраста. Возможно, причина заключается в нежелательных влияниях клозапина на сердечно-сосудистую систему (изменения ЭКГ, аритмия, кардиомиопатия, миокардит).

Список побочных реакций из спонтанных постмаркетинговых сообщений (частота не известна):

Со стороны иммунной системы: отек Квинке, лейкоцитокластический васкулит.

Со стороны нервной системы: холинергический синдром, изменения ЭЭГ, синдром Pisa.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда (с возможным летальным исходом), стенокардия.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, заложенность носа.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, дискомфорт в животе, изжога, диспепсия, колит.

Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы: стеатоз печени, некроз печени, гепатотоксичность, фиброз печени, цирроз печени, нарушения функции печени с развитием печеночной недостаточности, приводящей к необходимости трансплантации печени или летальному исходу.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нарушение пигментации.

Со стороны мышечной системы: мышечная слабость, мышечные спазмы, боли в мышцах.

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

Со стороны репродуктивной системы: ретроградная эякуляция.

Прочие: псевдофеохромоцитома (тяжелая пароксизмальная гипертензия), системная красная волчанка.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к клозапину или к любому другому компоненту препарата.
- Невозможность регулярно контролировать показатели крови у пациента.
- Гранулоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие химиотерапии, перенесенной ранее).
- Нарушение функции костного мозга.
- Эпилепсия, не поддающаяся контролю.
- Алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния.
- Сосудистый коллапс и/или угнетение центральной нервной системы (ЦНС) любой этиологии.
- Тяжелые нарушения со стороны почек или сердца, миокардит.
- Острые заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, потерей аппетита или желтухой; прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность.
- Паралитическая непроходимость кишечника.
- КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА не следует назначать одновременно с препаратами, которые, как известно, могут вызвать агранулоцитоз; не следует также применять одновременно депо-нейролептики.

Передозировка

Сильная передозировка (случайно или с целью совершения самоубийства) представляет серьезную опасность для пациента!

В случае острой умышленной или случайной передозировки препаратом, о результате которой стало известно, смертность составляет около 12 %. Большинство летальных случаев были обусловлены сердечной недостаточностью или аспирационной пневмонией и возникли после приема препарата в дозах, превышающих 2000 мг. Получены сообщения о пациентах, которые выздоровели после передозировки, вызванной приемом в дозе выше 10 000 мг. Однако у нескольких взрослых пациентов, преимущественно не применявших клозапин ранее, прием препарата всего лишь в дозе 400 мг привел к развитию коматозных состояний, которые угрожали 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.

Признаки и симптомы: сонливость, летаргия, кома, арефлексия; спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, делирий; экстрапирамидные симптомы, повышение рефлексов, судороги, повышенное слюноотделение, расширение зрачка, нечеткость зрения; колебания температуры тела (возможно значительное снижение температуры тела); артериальная гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмия (особенно АВ-блокада и экстрасистолия), нарушение проводимости сердца; аспирационная пневмония, одышка, угнетение или нарушение дыхания.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. Показаны такие неспецифические меры:

- немедленное и повторное промывание желудка с последующим введением активированного угля в течение 6 ч после применения препарата. Перитонеальный диализ и гемодиализ вряд ли будут эффективными;

- кардиореспираторная интенсивная терапия (ЭКГ, постоянный мониторинг);

- постоянный контроль электролитов и кислотно-щелочного равновесия;

- перитонеальный диализ или гемодиализ в случае олигурии или анурии (хотя это существенно не ускорит скорость выведения из-за высокого связывания препарата с белками).

Некоторые симптомы, которые могут реагировать на медикаментозное лечение:

- антихолинергические эффекты: парасимпатомиметические вещества - физостигмин (проникает через ГЭБ), пиридостигмин или неостигмин;

- аритмия: препараты калия, бикарбоната натрия или дигиталиса, в зависимости от симптоматики; хинидин и прокаинамид противопоказаны;

- гипотензия: инфузия альбумина или плазмозаменителей. Допамин и ангиотензин являются наиболее эффективными стимуляторами кровообращения. Эпинефрин и другие β -симпатомиметики противопоказаны (могут увеличить расширение сосудов);

- судороги: диазепам или фенитоин медленно внутривенно. Барбитураты длительного действия противопоказаны.

Из-за возможности развития задержки реакций пациента следует наблюдать в течение не менее 5 дней.

Меры предосторожности

Потенциальными тяжелыми побочными эффектами терапии клозапином являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, развивающиеся с установленной частотой 3 % и 0,7 % соответственно. Агранулоцитоз может угрожать жизни. Частота заболеваемости и коэффициент смертности у пациентов, у которых развивается агранулоцитоз, существенно снизились с момента внедрения мониторинга количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. Поэтому меры предосторожности являются обязательными. Из-за этих рисков применение клозапина ограничивается только пациентами с шизофренией или с психотическими расстройствами, развивающимися при болезни Паркинсона, которые продемонстрировали отсутствие ответа, или с неадекватной реакцией на другие нейролептики или у которых развиваются тяжелые экстрапирамидные побочные эффекты (в частности поздняя дискинезия) при приеме других нейролептиков. КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА можно назначать пациентам с шизофренией или шизоаффективными расстройствами, которым, исходя из их истории болезни или текущей клинической картины, грозит длительный риск рецидива суицидального поведения. Применение КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА во всех указанных группах пациентов проводится при соблюдении следующих условий: перед началом терапии препаратом должны быть нормальными количество лейкоцитов ($>3,5 \times 10^9 / \text{л}$ [$3500 / \text{мм}^3$]) и лейкоцитарная формула, пациентам следует проводить мониторинг количества лейкоцитов и, если возможно, абсолютного числа нейтрофилов через регулярные промежутки времени в период лечения (еженедельно в первые 18 недель, затем 1 раз в месяц) и в течение 1 месяца после полной отмены КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА. Пациентам с патологическими изменениями крови в анамнезе, индуцированными приемом медикаментов, ни в коем случае нельзя назначать КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА.

Врачи, назначающие этот препарат, должны полностью соблюдать все необходимые меры безопасности. Во время каждой консультации необходимо напоминать пациенту, применяющему КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении любой инфекции. Особое внимание следует уделять гриппоподобным

или другим симптомам, таким как повышение температуры тела или боль в горле, указывающим на возможное развитие инфекции. В таких случаях следует немедленно провести общий клинический анализ крови.

Специальные меры предосторожности

Гематология

Учитывая риск агранулоцитоза, необходимо обязательно соблюдать следующие меры предосторожности. Одновременно с КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА не применяются лекарственные препараты, обладающие выраженным угнетающим действием на функцию костного мозга. Кроме того, следует избегать одновременного применения препарата с депонейролептиками, которые в связи со своим потенциальным миелосупрессивным действием медленно выводятся из организма в чрезвычайных ситуациях, например, при гранулоцитопении. Пациентам с первичными нарушениями со стороны костного мозга в анамнезе, КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА следует назначать только в том случае, когда ожидаемый эффект терапии превышает риски. Такие пациенты перед началом лечения должны пройти обследование у гематолога. Перед назначением КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА пациентам с низким количеством лейкоцитов вследствие доброкачественной этнической нейтропении необходимо получить согласие гематолога.

Мониторинг количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов

За 10 дней до начала лечения лекарственным средством КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА необходимо определить количество лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями количества лейкоцитов ($>3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]) и абсолютного количества нейтрофилов ($>2,0 \times 10^9/\text{л}$ [$2000/\text{мм}^3$]). Количество лейкоцитов и, если возможно, абсолютное количество нейтрофилов следует контролировать еженедельно на протяжении первых 18 нед, в дальнейшем — не реже 1 раза в месяц в течение всего лечения и в течение 1 мес после полного прекращения применения клозапина. Во время каждого визита необходимо напоминать пациенту о необходимости немедленного обращения к врачу при появлении первых признаков инфекции, повышения температуры тела, боли в горле или других гриппоподобных симптомов. В таких случаях следует немедленно определить лейкоцитарную формулу крови.

Прерывание курса терапии из-за причин, не связанных с гематологическими показателями

Тем пациентам, у которых терапия лекарственным средством КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, длившаяся 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 отклонений показателей от нормы, дальнейший контроль может осуществляться не чаще, чем 1 раз в 4 недели. Если же терапия лекарственным средством КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА была приостановлена на 4 недели или более, в течение следующих 18 недель лечения необходим еженедельный контроль.

Снижение количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов

Если в первые 18 недель лечения лекарственным средством КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА количество лейкоцитов снижается до $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ($3500/\text{мм}^3$) - $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) и/или абсолютное количество нейтрофилов снижается до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) - $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), анализы гематологических показателей необходимо проводить минимум 2 раза в неделю. Такая же схема применяется, если после 18 недель терапии показатели количества лейкоцитов снижаются до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) - $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($2500/\text{мм}^3$) и/или абсолютное количество нейтрофилов до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$) - $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

Кроме того, если отмечается существенное снижение количества лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем, необходимо провести повторное определение количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. «Значительное снижение» определяется как однократное снижение количества лейкоцитов до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более, или общее снижение до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более в течение 3 недель.

Немедленная отмена терапии клозапином

Если в течение первых 18 недель терапии количество лейкоцитов $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) и/или абсолютное число нейтрофилов $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), или если после первых 18 недель терапии количество лейкоцитов $<2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($2500/\text{мм}^3$) или абсолютное количество нейтрофилов

$<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$), КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА немедленно отменяют. Подсчет количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы следует выполнять ежедневно, а пациента внимательно наблюдать относительно возникновения у него гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на наличие инфекции. После отмены препарата гематологический контроль следует продолжать до возвращения показателей к исходному уровню. Если после отмены лекарственного средства КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА наблюдается снижение количества лейкоцитов $<2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) или абсолютного числа нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$), лечение этого состояния необходимо проводить под руководством опытного гематолога.

Если это возможно, пациента необходимо поместить в специализированный гематологический бокс, ему могут быть показаны защитная изоляция и введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Терапию колониестимулирующим фактором рекомендуется прекращать после увеличения числа нейтрофилов до уровня, превышающего $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$). Из-за риска септического шока антибиотикотерапию необходимо начать немедленно в случае развития инфекции. Пациентам, которым лекарственное средство КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА отменили из-за дефицита лейкоцитов (см. выше), нельзя назначать лекарственное средство КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА повторно. Для подтверждения результатов анализов крови рекомендуется провести подсчет количества лейкоцитов через 2 дня. Однако препарат следует отменить уже после получения результатов первого анализа крови. По назначению врача рецепты на получение лекарственного средства КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА должны быть помечены как «полный анализ крови». Применение препарата следует отменить, если количество эозинофилов превышает $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$); возобновлять лечение следует только после снижения числа эозинофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$). В случае развития тромбоцитопении следует прекратить применение лекарственного средства КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, если количество тромбоцитов снижается $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($50\,000/\text{мм}^3$).

Другие меры предосторожности

Кардиотоксичность

Пациенты с сердечными заболеваниями в анамнезе или с выявленными во время медицинского обследования отклонениями в сердечно-сосудистой системе должны обратиться к специалисту для дальнейшего обследования, которое должно включать ЭКГ. Таким пациентам показано применение лекарственного средства КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, только если ожидаемая польза выражено превышает риски. Врач должен рассмотреть необходимость проведения ЭКГ до лечения. Во время терапии клозапином может развиваться ортостатическая гипотензия с/без потери сознания. В редких случаях (примерно у 1 на 3000 пациентов) коллапс может быть тяжелым и может сопровождаться остановкой сердца и/или дыхания с возможным летальным исходом. Такие реакции развиваются чаще всего на начальном этапе повышения дозы препарата в связи с быстрым повышением дозы. В очень редких случаях их даже отмечали после первой дозы препарата. Подобные осложнения возникают чаще при одновременном применении бензодиазепинов или других психотропных средств. В начале терапии клозапином необходим тщательный медицинский контроль. Контроль АД в положении стоя и лежа следует проводить в первые недели лечения у пациентов с болезнью Паркинсона.

Тахикардия, возникающая в покое и сопровождающаяся аритмией, одышкой или симптомами сердечной недостаточности, может возникать в отдельных случаях, в первые 2 месяца лечения и очень редко - позже. Если эти симптомы возникают, особенно в период повышения дозы, следует назначать диагностические средства как можно быстрее, чтобы исключить миокардит. Симптомы миокардита, вызванного применением клозапина, могут также напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа.

Были сообщения о случаях инфаркта миокарда, который может быть со смертельным исходом. Оценка причин возникновения в большинстве случаев была затруднена ранее существующим тяжелым заболеванием сердца.

При подозрении на миокардит или кардиомиопатию применение лекарственного средства КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА следует немедленно отменить, а пациент должен сразу обратиться к кардиологу. Такие же признаки и симптомы могут также развиваться и на поздних этапах

терапии и могут быть связаны с кардиомиопатией. В подобных случаях показано проведение дальнейших обследований. При подтверждении диагноза кардиомиопатии применение препарата следует отменить. Пациентам с клозапин-индуцированным миокардитом или кардиомиопатией нельзя снова назначать клозапин. В некоторых случаях миокардита (около 14 %) и перикардита/перикардального выпота одновременно сообщалось о развитии эозинофилии; однако неизвестно, является ли эозинофилия надежным предвестником развития кардита.

Удлинение интервала QT

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

Цереброваскулярные нежелательные явления

В группе людей, страдающих деменцией, при приеме некоторых антипсихотических веществ наблюдалось приблизительно 3-кратное увеличение риска нарушения мозгового кровообращения. Причина этого явления не выяснена. Клозапин следует с осторожностью применять у пациентов с факторами риска развития инсульта.

Эпилепсия

Во время терапии лекарственным средством КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациентов с эпилепсией, поскольку были сообщения о дозозависимых пароксизмах. В таких случаях дозу следует снизить и, при необходимости, назначить противосудорожную терапию. У пациентов с пароксизмами в анамнезе или с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы или почек (тяжелые нарушения со стороны печени, почек и сердечно-сосудистой системы являются противопоказаниями) лечение следует начинать с однократной дозы 12,5 мг в 1-й день, а повышение дозы следует проводить медленно и с небольшим приростом.

Нарушение функции печени

Пациенты с существующим заболеванием печени в стабильном состоянии могут применять КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, но необходимо регулярно проверять функцию печени. Во время лечения клозапином у любого пациента с симптомами возможного заболевания печени (например, тошнота, рвота, потеря аппетита), следует немедленно сделать анализ печеночных проб. В случае клинически значимого повышения этих показателей или появления симптомов желтухи, лечение клозапином следует прекратить. Восстановить его можно только при условии нормализации показателей функции печени. В таких случаях необходим тщательный мониторинг.

Метаболические нарушения

Атипичные антипсихотические препараты, включая КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, ассоциируются с метаболическими нарушениями, которые могут увеличить риск сердечно-сосудистых/цереброваскулярных нарушений. Эти явления могут включать гипергликемию, дислипидемию и увеличение веса.

Отмечены также случаи сахарного диабета и тяжелой гипергликемии, которые иногда приводили к кетоацидозу или гиперосмолярной коме, даже у пациентов, без гипергликемии или сахарного диабета в анамнезе. Не было установлено причинной связи с клозапином, хотя у большинства пациентов уровень глюкозы в крови возвращался к норме после отмены препарата. В некоторых случаях повторное назначение препарата сопровождалось рецидивом гипергликемии. Действие клозапина на метаболизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом в анамнезе не исследовалось. У пациентов, принимающих КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, у которых развивается гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, следует рассматривать возможность нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов с выраженной гипергликемией, связанной с лечением, следует рассмотреть возможность прекращения применения препарата.

У пациентов, получающих атипичные антипсихотические препараты, в том числе, КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА, рекомендуется клинический мониторинг, включающий оценку уровня липидов крови (исходно и периодически на протяжении всего лечения) и контроль массы тела.

5767 - 2017

Другие меры предосторожности

Во время терапии клозапином у пациентов могут отмечать транзиторное повышение температуры тела выше 38 °С, с пиком заболеваемости в первые 3 недели лечения. Это повышение температуры тела, как правило, доброкачественное. Иногда это может быть связано с увеличением или уменьшением количества лейкоцитов в крови. Пациентов с повышенной температурой тела следует тщательно обследовать, чтобы исключить возможность инфекции, лежащей в основе этого явления, или развитие агранулоцитоза. У пациентов с высокой температурой тела в качестве возможной причины следует рассматривать возможность развития злокачественного нейрорептического синдрома.

Клозапин может вызвать седативный эффект и увеличение массы тела, тем самым повышая риск развития тромбозов, поэтому необходимо избегать иммобилизации пациентов.

Клозапину присущи антихолинергические свойства, которые могут оказывать нежелательные эффекты на весь организм. Тщательный мониторинг необходим при увеличении предстательной железы и закрытоугольной глаукоме. Вероятно, из-за своих антихолинергических свойств клозапин может приводить к нарушению перистальтики кишечника различной тяжести: от запора до каловой пробки, кишечной непроходимости и паралитической непроходимости кишок. Редко эти случаи могут быть смертельными.

С особой осторожностью необходимо лечить пациентов с наличием в анамнезе заболеваний толстой кишки или хирургического вмешательства в нижней части брюшной полости, получающих сопутствующие препараты, которые наверняка могут стать причиной запора (особенно препараты с антихолинергическими свойствами, например различные нейрорептики, антидепрессанты и антипаркинсонические средства), поскольку такие препараты могут ухудшить ситуацию. Чрезвычайно важным является определение и лечение запора.

С особой осторожностью необходимо назначать КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА одновременно с другими бензодиазепинами (или другими препаратами центрального действия). У пациентов, принимающих клозапин, может возникать ортостатическая гипотензия. Редко получали отчеты о тахикардии, которая может быть устойчивой.

Препарат содержит лактозу. У пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией применение лекарственного средства не рекомендуется.

Применение у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет)

Пациенты пожилого возраста, особенно с нарушенной сердечной функцией, могут быть более склонны к этим эффектам, чем другие лица. Некоторые пациенты пожилого возраста могут быть особенно подвержены антихолинергическим эффектам клозапина (например, задержка мочеиспускания и запор).

Установлено, что пациенты пожилого возраста с деменцией, получающие лечение антипсихотическими лекарственными средствами, имеют повышенный риск летального исхода по сравнению с теми пациентами, которые не получают лечения.

КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА не рекомендован для лечения поведенческих расстройств, связанных с деменцией у пожилых пациентов в возрасте от 60 лет.

Синдром «рикошета»/отмены

После внезапного прекращения приема клозапина (например, при лейкопении) были зарегистрированы рецидивы психотических симптомов и симптомов, связанных с возобновлением холинергической активности, таких как обильное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея. Поэтому при отмене препарата КЛОЗАПИН-МАКСФАРМА необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет возникновения острых реакций отмены лекарственного средства.

Применение у детей

Безопасность и эффективность лечения клозапином для детей не установлены, поэтому препарат не назначают детям и подросткам.

Применение при беременности и кормлении грудью

Нет клинических данных относительно применения данного препарата у беременных.

Контролируемых исследований с участием людей не проводили и поэтому безопасность применения препарата в период беременности не установлена. У новорожденных, матери

которых принимали нейролептики в третьем триместре беременности, имеется риск возникновения экстрапирамидных симптомов и/или симптомов отмены лекарственного средства, которые могут варьировать по тяжести и длительности существования после родов. Сообщалось о случаях возбуждения, увеличения или снижения мышечного тонуса, тремора, сонливости, угнетения дыхания и расстройств питания. Соответственно, новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

Таким образом, препарат следует назначать беременным только в том случае, когда ожидаемый эффект лечения для матери четко превышает возможный риск для плода.

В ходе исследований на животных клозапин был выявлен в грудном молоке. Поэтому матери, принимающие клозапин, не должны кормить грудью.

Женщины репродуктивного возраста

В результате перехода с другого нейролептика на прием клозапина возможно восстановление нормальной менструальной функции. Женщины репродуктивного возраста должны пользоваться соответствующими методами контрацепции.

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и механизмами, работа на которых связана с повышенным риском травматизма.

Клозапин ухудшает реакции пациента и его способность управлять транспортными средствами и пользоваться инструментами или механизмами. В связи со способностью препарата проявлять седативный эффект и снижать порог пароксизмов пациентам следует избегать вождения автомобиля или работы с механизмами, особенно в первые недели лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременно с клозапином не следует применять препараты, которые оказывают существенное угнетающее влияние на кроветворение. Не следует одновременно применять клозапин с депо-нейролептиками длительного действия (обладающими миелосупрессивным потенциалом), поскольку эти вещества при необходимости не могут быть быстро выведены из организма, например, в случае нейтропении. Клозапин может усиливать действие алкоголя и ингибиторов MAO на ЦНС, а также депрессивный эффект наркотических средств, антигистаминных препаратов и бензодиазепинов на ЦНС. Были сообщения о летальных случаях при применении комбинации клозапина с подобными веществами (включая метадон).

Особая осторожность требуется, когда клозапин назначают в комбинации с бензодиазепинами или другими психотропными препаратами или назначают пациентам, которые получали подобные препараты за несколько дней до начала применения препарата, поскольку в таких случаях повышается риск развития сосудистого коллапса, который в редких случаях может быть тяжелым и приводить к остановке сердца или дыхания. Непонятно, можно ли предупредить сердечный или дыхательный коллапс с помощью коррекции дозы.

Одновременный прием лития или других препаратов, влияющих на ЦНС, может повысить риск развития злокачественного нейролептического синдрома. Из-за возможности аддитивных эффектов необходимо с особой осторожностью применять одновременно препараты, обладающие антихолинергическим, антигипертензивным эффектами или свойством угнетать дыхание. Благодаря своим анти-альфа-адренергическим свойствам, клозапин может снижать прессорный эффект норэпинефрина или других препаратов с преимущественным α -адренергическим действием и устранять прессорное действие эпинефрина. Клозапин может снижать порог пароксизмов, поэтому может потребоваться коррекция дозы противосудорожного средства. Были получены отдельные сообщения о тяжелых эпилептических приступах, включая появление приступов у пациентов без эпилепсии, а в отдельных случаях - о развитии делириума при сочетанном применении клозапина с вальпроевой кислотой. Возможно, эти эффекты развиваются из-за фармакодинамического взаимодействия, механизм которого определен не был. Клозапин может повышать плазменные концентрации препаратов, обладающих высоким связыванием с белками (например, варфарина и дигоксина) за счет их перемещения из белков плазмы крови. При необходимости следует корректировать дозы веществ, которые связываются с белками.

Клозапин следует с осторожностью назначать в комбинации с лекарственными средствами, способными увеличивать интервал QT или влиять на электролитный баланс.

Фармакокинетические взаимодействия

Клозапин является субстратом для многих изоферментов CYP 450, в частности, 3A4, 1A2 и 2D6. Риск метаболических взаимодействий, вызванных действием отдельной изоформы, должен быть сведен к минимуму. Однако следует внимательно наблюдать за плазменными уровнями клозапина у пациентов, получающих одновременную терапию другими средствами, имеющими сродство к одному или более этим ферментам. Одновременное применение веществ, которые влияют на эти изоферменты, может привести к повышению или к снижению уровней клозапина в плазме крови и/или препаратов, принимаемых одновременно.

Теоретически клозапин может вызвать повышение плазменных уровней трициклических антидепрессантов, фенотиазинов и антиаритмических средств IC класса, которые характеризуются связыванием с цитохромом P450 2D6. Поэтому может оказаться необходимым назначение более низких доз, чем обычно. Однако до сих пор сообщений о клинически значимом взаимодействии не было.

Ингибиторы

Одновременное применение ингибиторов ферментов, таких как циметидин (ингибитор CYP 1A2, 3A4 и 2D6) или эритромицин (ингибитор CYP 3A4), кларитромицин или азитромицин с высокими дозами клозапина, приводило к повышению уровня клозапина в плазме крови и развитию нежелательных эффектов.

Сообщалось о повышении уровней клозапина в плазме крови у пациентов, получавших препарат одновременно с флувоксамином (ингибитор CYP 3A4 и CYP 1A2; до 10-кратного увеличения) или с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), такими как пароксетин (ингибитор CYP 1A2, 2D6), сертралин (ингибитор CYP 2C8/9, 2D6), флуоксетин (ингибитор CYP 2D6; до 2-кратного увеличения) или циталопрам (возможно, слабый ингибитор CYP 1A2 с, вероятно, самым низким потенциалом из всех СИОЗС по развитию клинически значимых взаимодействий). Однако были сообщения о клинически значимых взаимодействиях после одновременного применения циталопрама и клозапина. Повышенные концентрации клозапина также отмечали у пациентов, получавших препарат в комбинации с венлафоксином.

Азольные антимикотики и ингибиторы протеазы являются сильнодействующими ингибиторами/индукторами CYP 3A4. Следовательно, можно ожидать, что они также вызывают клинически значимые взаимодействия с клозапином. Однако в настоящее время сообщений о взаимодействии не было.

Субстраты

Кофеин (субстрат CYP 1A2) может повышать плазменные уровни клозапина. После 5 дней без приема кофеина уровни клозапина в плазме крови снижаются примерно на 50 %. Об этом следует помнить, если изменяется количество чашек кофе или чая, выпиваемых ежедневно.

Значительное повышение уровня клозапина и N-десметил-клозапина отмечали, когда сопутствующее лечение было назначено с 2-250 мг ципрофлоксацина. Получены отчеты о взаимодействии норфлоксацина и эноксацина.

Индукторы

Препараты, которые индуцируют CYP 3A4 (например, карбамазепин и рифампицин) могут снижать плазменные уровни клозапина. Отмена одновременного применения карбамазепина приводила к повышению плазменных уровней клозапина. Было установлено, что сочетанное применение фенитоина снижает плазменный уровень клозапина, что приводит к снижению эффективности ранее эффективной дозы клозапина. Курение индуцирует CYP 1A2. Поэтому внезапный отказ от курения у заядлых курильщиков может привести к повышению плазменных уровней клозапина и, таким образом, к увеличению выраженности нежелательных эффектов. Омепразол является индуктором CYP 1A2 и CYP 3A4, а также ингибитором CYP 2C19. Были отдельные сообщения о взаимодействии с ингибиторами протонной помпы (повышенные концентрации клозапина при приеме с омепразолом и пантопразолом или комбинациями лансопразола и пароксетина).

Срок годности

Срок хранения: 2 года с даты производства.

Условия хранения:

5767 - 2017

Хранить при температуре не выше 25⁰С, в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Упаковка

Упаковывается в блистеры по 10 таблеток. 5 или 10 таких блистеров упаковывается в картонную коробку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Владелец регистрации

ЗАО Максфарма Балтия,
ул. Салтонишкю 29/3, LT 08105
Вильнюс, Литовская Республика
Тел. +370 5 273 08 93

Производитель

Интас Фармасьютикалс Лтд.,
2-ой этаж, Чинубхай Центр
Офф. Неру Бридж, Ашрам Роуд
Ахмедабад-380 009, Индия