

## **Состав**

*действующее вещество:* клозапин;

1 таблетка содержит клозапина 25 мг;

*вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, крахмал кукурузный повидон, кремния диоксид коллоидный тальк магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и насечкой, слабого желтого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антипсихотические препараты. Код АТХ N05A H02.

## **Фармакодинамика**

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

Клозапин НЕ индуцирует каталепсию или подавляет 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-адренергичну, антихолинергическую, антигистаминное действие и подавляет реакцию активации. Он также проявляет антисеротонинергическими свойствами. 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 в отношении как продуктивной симптоматики шизофрении, так и негативной. Тяжелые экстрапирамидные реакции, такие как острая дистония, паркинсоноподобных побочные эффекты и акатизия, возникают редко. В отличие от стандартных нейролептиков, Азапин не повышает или почти не повышает уровни пролактина, что позволяет избежать таких нежелательных эффектов как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция.

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция.* Всасывания Азапина после перорального применения составляет 90-95%. Ни скорость, ни степень всасывания не зависят от приема пищи. При первом прохождении Азапин испытывает умеренного метаболизма; биодоступность составляет 50-60%.

*Распределение.* В стационарном состоянии на фоне двукратного приема лекарственного средства максимальные уровни в крови достигается 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 около 95%.

*Метаболизм/метаболизм.* Перед выводом клозапин почти полностью Биотрансформируется. Фармакологической активностью обладает только один из его основных метаболитов - десметил-клозапин. Его действие напоминает действие клозапина, но выражена значительно слабее и менее продолжалась.

*Вывод.* Вывод клозапина имеет двухфазный характер со средним периодом распада 12 часов (6-26 часов). После одноразовых доз 75 мг 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 не менее 7 дней. Лишь незначительное количество неизмененного лекарственного средства обнаруживается в моче и кале. Примерно 50% 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 осторожностью применять препарат пациентам с нарушениями функции печени, заболеваниями желчных путей и почек. При тяжелом течении заболеваний применения лекарственного средства противопоказано.

## **Показания**

### Устойчивая к терапии шизофрения

Азапин следует назначать только тем пациентам с шизофренией, резистентных к терапии или толерантными к стандартным нейролептикам по нижеуказанным определениями.

Резистентность к стандартным нейролептикам - это состояние, когда предыдущее лечение со стандартными нейролептиками при соответствующей дозировке и в течение достаточного периода 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 длительного снижения риска рецидива суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, которые оцениваются по такому риску 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 следующих мер:

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

### **Противопоказания**

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

- 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 (например, миокардит);
- острые заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, потерей аппетита или желтухой;
- прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность;
- паралитическая непроходимость кишечника;
- Азапин НЕ Должны назначать одновременно с лекарственными средствами, которые, как известно, могут вызвать агранулоцитоза; не следует также применять одновременно депо-нейролептики.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *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 из депо-нейролептиками длительного действия (которые имеют миелосупрессивный потенциал), поскольку эти вещества не могут быть быстро выведены из организма в случае 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 вызвать депрессивные эффекты на ЦНС наркотических средств, антигистаминных лекарственных средств и бензодиазепинов. Особая осторожность необходима, если Азапин назначать 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 имеют

антихолинергическим, антигипертензивный эффекты или угнетают дыхание.

Благодаря своим анти-альфа-адренергическим свойствам Азапин может ослаблять пресорный эффект норадреналина или других лекарственных средств с подавляющим альфа-адренергическим действием и устранять пресорное действие адреналина.

Одновременное применение веществ, которые, как известно, подавляют активность некоторых ферментов цитохрома P450, может привести к увеличению уровней клозапина, и дозу клозапина, возможно, придется уменьшить, чтобы предотвратить развитие нежелательных эффектов. Это наиболее важным по ингибиторов CYP 1A2, таких как кофеин (см. Ниже), и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флувоксамин. Некоторые другие ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, пароксетин и в меньшей степени сертралин являются ингибиторами CYP 2D6, и, как следствие, основные фармакокинетические взаимодействия с клозапином маловероятно. Кроме того, фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами CYP 3A4, такими как противогрибковые азолы, циметидин, эритромицин и ингибиторы протеазы, маловероятно, хотя о некоторых из них сообщали. Поскольку концентрация клозапина в плазме крови увеличивается при применении кофеина и снижается почти на 50% после 5 дней без приема кофеина, поэтому, если меняется количество выпитой ежедневно кофе, может появиться необходимость проведения изменений в дозировке клозапина. В случае внезапного прекращения курения возможно увеличение концентрации клозапина в плазме крови, что приводит к увеличению количества побочных 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 уменьшить уровни клозапина в плазме крови, что приводит к снижению эффективности препарата. К веществам, которые, как известно, индуцируют активность ферментов цитохрома P450 и вступают во взаимодействие с клозапином, о которой сообщали, относятся, например, карбамазепин (не следует применять одновременно с клозапином в связи с его миелосупрессивным потенциалом), фенитоин и рифампицин. Известны индукторы CYP1A2, такие как омепразол, могут привести к снижению уровней клозапина. Следует принять во внимание потенциал по снижению 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 нейрорепродуктивного синдрома (ЗНС).

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

Необходимо уделять внимание пациентам, которые получают 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 при назначении клозапина с лекарственными средствами, которые, как известно, увеличивают интервал QTc или приводят к развитию электролитного дисбаланса.

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

Таблица 1. Часто лекарственные взаимодействия с клозапином

<b>Лекарственный препарат</b>	<b>Взаимодействия</b>	<b>Комментарии</b>
-------------------------------	-----------------------	--------------------

<p>Лекарственные средства, подавляющие функции костного мозга (например, карбамазепин, хлорамфеникол), сульфаниламиды (например, котримоксазол), пиразолона анальгетики (например, фенилбутазон), пеницилламин, цитостатические средства и инъекции антипсихотических средств длительного действия</p>	<p>Взаимодействие приводит к увеличению риска и/или тяжести угнетение функций костного мозга.</p>	<p>Азапин <b><u>не следует применять</u></b> одновременно с другими лекарственными средствами, имеющими известен потенциал угнетение функций костного мозга.</p>
<p>Бензодиазепины</p>	<p>Одновременное применение может увеличить риск развития сосудистого коллапса, что может привести к остановке сердца и/или дыхания.</p>	<p>Хотя такое взаимодействие возникает в редких случаях, рекомендуется соблюдать осторожность при применении этих лекарственных средств вместе. Сообщения свидетельствуют, что угнетение дыхания и коллапс, скорее всего, происходят в начале применения этой комбинации при добавлении Азапина с установленным режимом применения бензодиазепинов.</p>

<p>Антихолинергические лекарственные средства</p>	<p>Азапин потенцирует действие этих лекарственных средств из-за аддитивной антихолинергической активности.</p>	<p>Необходимо наблюдать за пациентами по развитию антихолинергических побочных эффектов, например, запоров, особенно при применении для контроля гиперсаливации.</p>
<p>Антигипертензивные лекарственные средства</p>	<p>Азапин может усиливать гипотензивное действие этих лекарственных средств в связи с его симпатомиметическими антагонистическими эффектами.</p>	<p>Рекомендуется соблюдать осторожность при применении Азапина одновременно с антигипертензивными средствами. Пациентов следует предупредить о риске развития артериальной гипотензии, особенно в период начального подбора дозы препарата.</p>
<p>Алкоголь, ингибиторы МАО, лекарственные средства, подавляющие функции ЦНС, в том числе наркотические средства и бензодиазепины</p>	<p>Усиление влияния на центральную нервную систему. Аддитивное угнетение функций ЦНС, а также нарушения когнитивной и моторной функций при применении в комбинации с такими веществами.</p>	<p>Рекомендуется соблюдать осторожность, если Азапин применять одновременно с другими активными веществами, влияющие на функции ЦНС. Необходимо проконсультировать пациентов относительно возможного развития аддитивных седативных эффектов и предупредить их управлять транспортными средствами и не работать механизмами.</p>



<p>Вещества, хорошо связываются с белками крови (например, варфарин или дигоксин)</p>	<p>Азапин может привести к увеличению концентраций этих веществ в плазме крови за счет вытеснения их из мест связывания с белками плазмы крови.</p>	<p>Пациенты должны находиться под контролем относительно возникновения побочных эффектов, связанных с применением этих веществ, а дозы веществ, которые связываются с белками крови, нужно в случае необходимости скорректировать.</p>
<p>Фенитоин</p>	<p>Добавление фенитоина схеме применения лекарственного средства Азапин может привести к снижению концентраций клозапина в плазме крови.</p>	<p>В случае если применение фенитоина необходимо, пациент должен находиться под пристальным наблюдением относительно ухудшения или повторения психотических симптомов.</p>
<p>Препараты лития</p>	<p>Одновременное применение может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС).</p>	<p>Необходимо наблюдать за пациентами по развитию признаков и симптомов ЗНС.</p>
<p>Вещества, индуцируют CYP1A2 (например, омепразол)</p>	<p>Одновременное применение может снижать уровень клозапина.</p>	<p>Следует принять во внимание потенциал по снижению эффективности клозапина.</p>

<p>Вещества, подавляющие CYP1A2 (например, флувоксамин, кофеин, ципрофлоксацин)</p>	<p>Одновременное применение может увеличивать уровне клозапина.</p>	<p>Следует принять во внимание потенциал по увеличению развития нежелательных эффектов. Соблюдать осторожность необходимо также при прекращении совместного применения лекарственных средств, угнетающих CYP1A2, поскольку это приведет к снижению уровней клозапина.</p>
---	---	---

## Особенности применения

### Агранулоцитоз

Применение Азапина может привести к развитию агранулоцитоза. Частота агранулоцитоза и коэффициент летальности у пациентов, у которых развивается агранулоцитоз, существенно уменьшились с момента внедрения мониторинга по количеству лейкоцитов и абсолютным количеством нейтрофилов. Поэтому нижеприведенные меры являются обязательными и их необходимо проводить согласно официальным рекомендациям.

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

- пациенты на начальном 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 вычисления 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 на протяжении всего лечения и 4 недели после полного прекращения лечения лекарственным средством Азапин.

Перед началом лечения клозапином пациенту следует сделать анализ крови и собрать анамнез и провести физикальный осмотр. Пациентов с наличием в анамнезе сердечных заболеваний или результатов, указывающих на отклонения

в сердечно-сосудистой системе во время медицинского обследования, нужно направлять к специалисту с целью проведения других исследований, которые должны включать проведение ЭКГ, пациент может получать лечение только тогда, когда ожидаемая польза от лечения очевидно превышает риски. Врач должен рассмотреть необходимость проведения ЭКГ до начала лечения.

Врачи, которые назначают этот препарат, должны полностью соблюдать необходимые меры безопасности.

До начала лечения врачи должны быть уверены в мере своей осведомленности в том, что у пациента ранее не наблюдались нежелательные гематологические реакции в результате применения клозапина, которые приводили к необходимости прекращения приема препарата. Рецепт на лекарственное средство не следует выдавать на срок больше, 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  $1500/\text{мм}^3$  ( $1,5 \times 10/\text{л}$ ). Пациентам, которым применение лекарственного средства Азапин было прекращено в связи со снижением количества лейкоцитов или АКН, не следует повторно назначать этот препарат.

Во время проведения каждой консультации пациенту, получает Азапин, нужно напоминать о необходимости немедленно связаться с врачом в случае, если у пациента начинает развиваться любое инфекционное заболевание. Особое внимание необходимо уделить жалобам, касающиеся 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 каких-либо из этих симптомов пациентам необходимо немедленно провести анализ крови с подсчетом количества клеток. Врачам, которые назначают этот препарат, рекомендуется вести учет всех результатов анализов крови пациента и принимать все необходимые меры для предотвращения случайного повторного назначению лекарственного средства пациентам в будущем.

Пациентам, имеющим в анамнезе первичные нарушения со стороны костного мозга, препарат следует назначать только 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 числа 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/мм<sup>3</sup>]) и абсолютного количества нейтрофилов ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$  [2000/мм<sup>3</sup>]). количество лейкоцитов и, если возможно, абсолютное количество нейтрофилов нужно контролировать еженедельно в течение первых 18 недель, в дальнейшем - не реже одного раза в месяц в течение всего периода лечения. Мониторинг должен продолжаться в течение всего периода лечения и четыре недели после полного прекращения применения лекарственного средства Азапин или к восстановлению гематологических показателей. во время каждого визита нужно напоминать пациенту о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении первых признаков инфекции, повышение температуры тела, боли в горле или других гриппоподобных симптомов. в таких случаях нужно немедленно подсчитать лейкоцитарную формулу крови.

#### *Снижение количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов*

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

Во время лечения лекарственным средством Азапин немедленное прекращение лечения является обязательным, если количество лейкоцитов меньше, чем 3000/мм<sup>3</sup> ( $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ), или АКН меньше, чем 1500/мм<sup>3</sup> ( $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

В дальнейшем количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови следует подсчитывать каждый день, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением по развитию гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на наличие инфекции. Рекомендуется подтвердить значение гематологических показателей путем выполнения двух анализов крови в течение двух последовательных дней, однако применение лекарственного средства

Азапин следует прекратить после проведения первого анализа крови.

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

Таблица 2

Количество клеток крови		Действия, которые необходимо выполнить
лейкоциты/мм <sup>3</sup> (/л)	АКН/мм <sup>3</sup> (/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 дважды 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 к возвращению гематологических показателей до нормальных значений. Повторно это лекарственное средство пациенту назначать не следует.

**Если после отмены препарата Азапин наблюдается снижение количества лейкоцитов до уровня ниже 2000/мм<sup>3</sup> ( $2,0 \times 10^9$ /л) или абсолютного числа нейтрофилов ниже 1000/мм<sup>3</sup> ( $1,0 \times 10^9$ /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 этот препарат.

Врачам, которые назначают Азапин, рекомендуется вести учет всех результатов анализов крови пациента и принимать все необходимые меры для предотвращения случайного повторного назначению лекарственного средства таким пациентам в будущем.

### *Прерывание курса терапии по причинам, не связанным с гематологическими показателями*

Тем пациентам, у которых терапия Азапином, которая длилась 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, последующий контроль можно осуществлять не чаще чем один раз в 4 недели. Если же терапию Азапином было приостановлено на 4 недели или более, в течение следующих 18 недель лечения необходим еженедельный контроль, а дозу лекарственного средства нужно титры повторно.

### *Другие меры*

Азапин содержит лактозу моногидрат. Пациентам с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы- галактозы не следует применять этот препарат.

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

В случае развития тромбоцитопении рекомендуется прекращение применения лекарственного средства Азапин, если количество тромбоцитов ниже 50000/мм<sup>3</sup> ( $50 \times 10^9/\text{л}$ ).

### *Сердечно-сосудистые расстройства*

При проведении лечения лекарственным средством Азапин может развиваться 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 препарата. Итак, 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.

Известно, что применение лекарственного средства Азапин связано с повышенным риском развития миокардита, особенно в течение первых двух месяцев лечения, но не ограничиваясь этим периодом. Иногда миокардит был летальным. В связи с применением лекарственного средства Азапин были также зарегистрированы перикардит/перикардальный выпот и кардиомиопатия; эти сообщения также включают случаи с летальным исходом. Развитие миокардита или кардиомиопатии следует подозревать у пациентов, испытывающих постоянную тахикардию в покое, особенно в первые два месяца лечения и/или учащенное сердцебиение, аритмию, боль в грудной клетке и другие признаки и симптомы сердечной недостаточности (например невыясненную усталость, одышку, тахипноэ) или симптомы, имитирующие инфаркт миокарда. Другие симптомы, которые могут наблюдаться в дополнение к вышеуказанным симптомам, включают гриппоподобные симптомы. Если подозревается развитие миокардита или кардиомиопатии, лечение лекарственным средством Азапин следует немедленно прекратить, а пациента нужно немедленно направить к кардиологу.

При применении Азапина пациентам с диагнозом кардиомиопатия существует риск развития недостаточности митрального клапана. О недостаточности митрального клапана сообщали в случаях кардиомиопатии, связанных с лечением клозапином. Случаи недостаточности митрального клапана (обнаружены на двухмерной эхокардиографии (2D-Echo), о которых сообщали во время применения клозапина, были легкой или средней степени тяжести.

Пациентам, у которых развиваются миокардит или кардиомиопатия, индуцированные применением клозапина, не следует повторно назначать лечение лекарственным средством Азапин.

### *Инфаркт миокарда*

Имеются сообщения о возникновении инфаркта миокарда, который мог быть летальным. Оценка причин возникновения в большинстве случаев была осложнена ранее существовавшим 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 удлинение интервала QT.

Как и при применении других антипсихотических лекарственных средств, 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 неизвестен. 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 гипергликемии, дислипидемии, увеличение массы тела.

### *Гипергликемия*

Были сообщения о случаях сахарного диабета и тяжелой гипергликемии, иногда приводили к кетоацидоза или гиперосмолярной комы, даже у пациентов, в анамнезе имели гипергликемии или сахарного диабета. Не было установлено причинной связи с клозапином, хотя у большинства пациентов уровень глюкозы в крови возвращались к норме после отмены Азапина. Иногда повторное назначение лекарственного средства сопровождалось рецидивом гипергликемии. Действие Азапина на метаболизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, который был по-прежнему не исследовали. У пациентов, принимающих Азапин и в 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 отмены 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*

Увеличение массы тела наблюдается при применении лекарственного средства Азапин. 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 судом. 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 требуют регулярного 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, нужно провести исследование функции печени. В случае, если повышение полученных значений является клинически значимым (более чем в 3 раза от верхней границы нормы (ВМН)) или если развиваются симптомы желтухи, лечение лекарственным средством Азапин следует прекратить. Лечение можно восстановить только тогда, когда показатели результатов функциональных печеночных проб возвращаются к норме. В таких случаях после повторного применения лекарственного средства Азапин следует тщательно контролировать печеночную функцию.

Азапин проявляет антихолинергической активностью, 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 свойства 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, заведомо могут стать причиной запора (особенно лекарственные средства с антихолинергическими свойствами, такие как некоторые антипсихотические

препараты, антидепрессанты и противопаркинсонические средства), поскольку такие лекарственные средства могут ухудшить ситуацию. Чрезвычайно важным является определение и лечения запора.

Во время терапии лекарственным средством Азапин пациенты могут чувствовать преходящее повышение температуры тела выше 38 ° С 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 нейрорептического синдрома (ЗНС). Если данный диагноз подтвержден, применение лекарственного средства следует немедленно прекратить и принять соответствующие лечебные мероприятия.

Во время лечения клозапином редко сообщали о нарушениях толерантности к глюкозе и / или развитие или обострение сахарного диабета. Механизм этого явления в настоящее время остается неопределенным. Случаи развития тяжелой гипергликемии, сопровождавшаяся кетоацидозом или гиперосмолярной комой, были зарегистрированы очень редко у пациентов с отсутствием в анамнезе гипергликемии; некоторые из этих случаев были летальными. Было установлено, что отмены клозапина приводило, главным образом, к снижению 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 тромбозов, иммобилизации пациентов следует избегать. При применении антипсихотических средств были зарегистрированы случаи развития венозной тромбозов (ВТЭ). Поскольку у пациентов, получавших антипсихотические средства, часто оказываются приобретенные факторы риска ВТЭ, все возможные факторы риска развития ВТЭ нужно определить 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 препарата, поэтому рекомендуется постепенная отмена

препарата. Если есть необходимость во внезапном прекращении приема лекарственного средства (например, через развитие лейкопении), за пациентом следует тщательно наблюдать по повторного появления психотических симптомов и симптомов, связанных с восстановлением 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 низкой дозы лекарственного средства (12,5 мг один раз в сутки в первый день лечения), затем дозу можно увеличивать до 25 мг в сутки.

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, таких как задержка мочи и запор.

### *Пациенты в возрасте от 60 лет с деменцией*

Установлено, что пациенты пожилого возраста с деменцией, получающих лечение антипсихотическими лекарственными средствами, имеют незначительный повышенный риск летального исхода по сравнению с теми пациентами, которые не получают лечения. В качестве факторов 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 в настоящее время неизвестной.

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

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

В связи со способностью лекарственного средства Азапин проявлять седативный эффект и снижать порог пароксизмов пациентам следует избегать вождения автомобиля или работы с механизмами, особенно в первые недели лечения.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность*

По клозапина имеются лишь ограниченные клинические данные о влиянии препарата 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 препарата, которые могут варьировать по тяжести и длительности после родов. Сообщалось о случаях возбуждения, артериальной гипертензии, артериальной гипотензии, тремора, сонливости, нарушений со стороны дыхания или расстройств питания. Таким образом, новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

### *Кормление грудью*

Женщинам, которые получают лечение лекарственным средством Азапин, не следует кормить грудью.

### *Женщины репродуктивного возраста*

В результате перехода с другого нейролептика на Азапин возможно восстановление нормальной менструальной функции. Итак, женщины репродуктивного возраста должны пользоваться соответствующими методами контрацепции.

## **Способ применения и дозы**

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

Начинать лечение лекарственным средством Азапин необходимо лишь 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, вступающих в фармакодинамическом и фармакокинетическое взаимодействие с лекарственным средством Азапин, такие как бензодиазепины

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Рекомендуемое нижеследующем дозирования.

### Устойчива к терапии шизофрения

#### *Начальная доза*

В первый день назначать 12,5 мг (1/2 таблетки 25 мг) 1 или 2 раза, и 1 или 2 таблетки 25 мг на второй день. При хорошей переносимости дозу можно увеличивать постепенно на 25-50 мг/сут до достижения дозы 300 мг/сут в течение 2-3 недель. После этого в случае необходимости суточную дозу можно увеличить до 50-100 мг с интервалами 2 раза в неделю или, желательнее, еженедельно.

#### *Терапевтический диапазон*

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

Общую суточную дозу можно разделить на неравные дозы, наибольшее 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/сут. Увеличение количества нежелательных реакций (в частности пароксизмов) возможно при дозах, превышающих 450 мг/сут.

#### *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 одноразовое вечернее применения лекарственного средства.

#### *Отмена терапии*

В случае запланированного прекращения лечения лекарственным средством Азапин рекомендуется постепенное снижение дозы в течение 1-2 недель. В случае необходимости резкой отмены препарата (например, через лейкопения) 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).

### *Восстановление терапии*

Если после последнего приема лекарственного средства Азапин прошло более 2 дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы 12,5 мг (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 начального лечения. Однако если у пациента в начальном периоде лечения отмечалась остановка дыхания или сердечной деятельности, но потом дозу лекарственного средства удалось успешно довести до терапевтической, повторное повышение дозы следует проводить 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 нейролептиками, 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 применения другого нейролептика.

### *Риск рецидива суицидальных попыток*

Рекомендации по дозированию и способа 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 (1/2 таблетки 25 мг), принятая как разовая доза вечером. Дальнейшие увеличения дозы должны быть на 12,5 мг, с максимальным увеличением в 2 раза в неделю до 50 мг - дозы, которая не должна быть достигнута к концу 2 недели. Суточную дозу следует принимать преимущественно однократно вечером.

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

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

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 длится минимум 2 недели, можно увеличить дозу нейролептика, если увеличение базируется на моторной статусе. Если этот подход приводит к рецидиву психотических симптомов, дозу Азапина можно увеличить с приростами 12,5 мг/нед до максимальной дозы 100 мг/сут, применяя в виде разовой 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 агрануло-цитоза. В этой ситуации необходим тщательный психический контроль за пациентом, поскольку симптомы могут быстро восстановиться.

#### *Применение у пациентов пожилого возраста*

Рекомендуется начинать лечение с особенно 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*

Пациентам с печеночной недостаточностью следует применять препарат с осторожностью и осуществлять регулярный мониторинг показателей функции печени.

### **Дети**

Безопасность и эффективность лечения детей лекарственным средством Азапин не установлены, поэтому препарат не следует назначать детям.

### **Передозировка**

Известно, что в случае острого умышленного или случайного передозировки лекарственным средством Азапин летальность составляет примерно 12%. Большинство летальных случаев были обусловлены сердечной недостаточностью или аспирационной пневмонией и возникли после применения доз лекарственного средства, превышающие 2000 мг. Были сообщения о пациентах, которые выздоровели после передозировки, вызванного применением более 10000 мг. Однако в нескольких взрослых пациентов, преимущественно в тех, кто ранее не применял Азапин, применение лекарственного средства всего лишь в дозе 400 мг привело к развитию коматозных состояний, угрожающих жизни, и в одном случае - к летальному исходу. У детей младшего возраста прием 50-200 мг приводил к выраженному седативного эффекта или комы, но без летального исхода.

*Симптомы:* сонливость, летаргия, кома, арефлексия, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, делирий, экстрапирамидные симптомы, повышение рефлексов, судороги, 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 последующее введение активированного угля в течение 6 часов после применения лекарственного средства, кардиореспираторная интенсивная терапия (ЭКГ, постоянный мониторинг); постоянный контроль электролитов и кислотно-щелочного равновесия. Перитонеальный диализ и гемодиализ вряд ли будут эффективными. Применение эпинефрина следует избегать при лечении артериальной гипотензии из-за возможности развития эффекта «обратного эпинефрина».



При антихолинергическом эффекте применять парасимпатомиметични агенты физостигмина (проникает через гематоэнцефалический барьер), пиридостигмин или неостигмин.

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

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

В случае судом применять диазепам или фенитоин внутривенно медленно. Барбитураты длительного действия противопоказаны.

Из-за возможности развития задержки реакций с пациентом следует наблюдать не менее 5 дней.

### **Побочные реакции**

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 риск назначения лекарственного средства ограничивается применением для лечения шизофрении, резистентной к лечению другими лекарственными средствами, и психоза, который наблюдается 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 редкие, но серьезные нежелательные реакции, которые могут быть диагностированы на ранних стадиях развития только путем тщательного наблюдения за пациентом и опрос пациента, с целью предотвращения заболеваемости и летальности.

*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 летальным. 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 имели гипергликемии или сахарного диабета, тяжелая гипергликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома, даже у тех пациентов, которые в анамнезе имели гипергликемии или сахарного диабета, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Во время лечения клозапином изредка сообщали о нарушениях толерантности к глюкозе и/или развитие или обострение сахарного диабета. Очень редко у пациентов, ранее в анамнезе имели гипергликемии и получавших лечение лекарственным средством Азапин, были зарегистрированы случаи тяжелой гипергликемии, что иногда приводило к развитию кетоацидоза/гиперосмолярной комы. Уровни глюкозы возвращались к норме 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, тремор, ригидность мышц, акатизия, экстрапирамидные 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 раньше. В таких случаях необходимо уменьшить дозу и при необходимости назначить противосудорожную терапию. Следует избегать назначения карбамазепина через его потенциал 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 сообщали о появлении поздней дискинезии у пациентов, получавших лечение Азапином вместе с другими нейролептиками. При приеме Азапина улучшались симптомы поздней дискинезии, развивались на фоне приема других нейролептиков.

*Со стороны органа зрения:* нечеткость зрения.

*Со стороны сердца:* тахикардия изменения на ЭКГ; кардиомиопатия, остановка сердца; фибрилляция предсердий, недостаточность митрального клапана, связанная с кардиомиопатией.

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, со стремительным 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 угнетение сегмента ST и сглаживания или инверсия T-волны, которые возвращались к норме после отмены 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, перикардит/перикардиальный выпот и миокардит, 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 эозинофилия надежным предсказателем развития кардита.

Признаки и симптомы миокардита или кардиомиопатии включают стойку тахикардию в состоянии покоя, сердцебиение, аритмию, боль в грудной клетке и другие признаки и симптомы сердечной недостаточности (например

необъяснимая утомляемость, одышка, тахипноэ) или симптомы, имитирующие инфаркт миокарда. Другие симптомы, которые могут присутствовать в дополнение к вышеуказанным симптомам, включают гриппоподобные симптомы.

Случаи внезапно неясного летального исхода, как известно, возникают у психически больных пациентов, получающих обычные антипсихотические средства, а также в психиатрических пациентов, не получающих лечения. Такие случаи летального исхода возникали 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 «пируэт», хотя убедительный причинно-следственная связь с применением этого лекарственного средства не обнаружено.

*Со стороны сосудистой системы:* артериальная гипертензия или 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 кала.

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 фульминантной некроз печени.

В случае, если развивается желтуха, применение лекарственного средства Азапин следует прекратить. В редких случаях сообщали 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:* утомляемость, повышение температуры тела, доброкачественная гипертермия, нарушения регуляции потоотделения и температуры тела, злокачественный нейролептический синдром внезапный летальный исход 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, влияющие на функции ЦНС.

Сообщалось о случаях развития острых реакций отмены препарата.

*Лабораторные показатели:* повышение уровня КФК.

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 препарата); изменения ЭЭГ, плевротонус.

*Со стороны сердца:* инфаркт миокарда, что 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 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.

### **Срок годности**

4 года.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

АО «Киевский витаминный завод».

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).