

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АЗАПИН

## **Состав:**

*действующее вещество:* clozapine;

1 таблетка содержит клозапина 25 мг или 100 мг;

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

**Лекарственная форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа.** Антипсихотические средства. Код АТС N05A H02.

**Клинические характеристики.**

## **Показания.**

*Шизофрения.* Лечение больных шизофренией, у которых отсутствует эффект от применения «классических» антипсихотических средств или отмечается их непереносимость.

Отсутствие эффекта определяется как отсутствие удовлетворительного клинического улучшения, несмотря на лечение минимум двумя антипсихотиками, которые применялись в адекватных дозах в течение необходимого периода.

Непереносимость определяется как невозможность достичь достаточного клинического улучшения при помощи «классических» антипсихотических лекарственных средств из-за тяжелых побочных реакций, которые не поддаются коррекции (экстрапирамидные побочные явления или поздняя дискинезия).

*Риск рецидива суицидальных попыток.* Для уменьшения риска рецидива суицидального поведения у больных шизофренией или с шизоидными расстройствами, которые склонны к хроническому риску повторных суицидальных попыток, известных из анамнеза текущего клинического состояния больного.

*Психозы во время терапии болезни Паркинсона.* Психические нарушения, которые имели место во время лечения болезни Паркинсона, в случаях, когда стандартная терапия была неэффективной.

Неэффективность стандартной терапии определяется отсутствием контроля психотических симптомов и/или возникновением функционально неприемлемого повреждения моторики, которое возникает после того, как были использованы приведенные ниже меры:

- отмена антихолинэргических препаратов, включая трициклические антидепрессанты;
- попытка снизить дозу препарата для лечения паркинсонизма с допаминэргическим эффектом.

### ***Противопоказания.***

- повышенная чувствительность к клозапину или к какому-либо другому компоненту
- препарата;
- токсическая или идиосинкразическая гранулоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие ранее
- применявшейся химиотерапии);
- невозможность регулярно контролировать состояние крови у пациента;
- нарушение функции костного мозга;
- эпилепсия, рефрактерная к адекватной терапии;
- алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния;
- сосудистый коллапс и/или угнетение ЦНС любой этиологии;
- тяжелые заболевания почек или сердца (в т. ч. миокардит);
- активные заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, анорексией или желтухой;
- прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность;
- паралитическая кишечная непроходимость.

### ***Способ применения и дозы.***

Дозы препарата подбирают индивидуально. Каждому пациенту следует применять минимальную эффективную дозу. У пациентов, получающих лекарственные средства, взаимодействующие с Азапином (такие как бензодиазепины или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), необходимо провести изменения в его дозировании. Для приема внутрь рекомендуются следующие дозировки:

#### ***Шизофрения, устойчивая к терапии.***

*Начальный этап лечения.* В первый день клозапин назначают по 12,5 мг 1 или 2 раза в день; во второй день — 25 мг или 50 мг клозапина. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, дозу препарата можно медленно повышать на 25–50 мг так, чтобы в течение 2–3 недель достичь суточной дозы, составляющей 300 мг. Затем, при необходимости, суточную дозу можно повышать и далее на 50–100 мг каждые 3–4 дня или лучше — каждые 7 дней. У пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать лечение с особенно низкой дозы (в первый день — 12,5 мг однократно), а при следующем повышении ограничиваться дозой 25 мг в день.

*Терапевтический диапазон доз.* У большинства больных наступление антипсихотического действия препарата можно ожидать при применении суточной дозы Азапина 300–450 мг (в несколько приемов). У некоторых больных

эффективными могут оказаться меньшие дозы, другим могут потребоваться дозы до 600 мг в сутки. Суточную дозу можно распределять на отдельные приемы неравномерно, назначая ее большую часть перед сном.

*Максимальная доза.* Для достижения полного терапевтического эффекта некоторым больным требуется назначение более высоких доз препарата. В этом случае целесообразно постепенное увеличение дозы (каждый раз не более чем на 100 мг) до достижения 900 мг в сутки. Следует принимать во внимание возможность более частого развития побочных действий (в частности, появления судорог) при использовании доз препарата, превышающих 450 мг в сутки.

*Поддерживающая доза.* После достижения максимального терапевтического эффекта у многих больных есть возможность перейти на применение поддерживающих доз. Уменьшать дозу препарата следует медленно и постепенно. Поддерживающее лечение продолжается не менее 6 месяцев. Если суточная доза препарата не превышает 200 мг, можно перейти на однократный вечерний прием препарата.

*Прекращение терапии.* В случае запланированного прекращения лечения Азапином рекомендуется постепенное, в течение 1-2 недель, уменьшение дозы. При необходимости внезапной отмены препарата (например, в случае лейкопении) следует установить тщательное наблюдение за больным из-за возможного обострения психотической симптоматики или холинэргических эффектов (профузный пот, головная боль, тошнота, рвота, диарея).

*Возобновление лечения.* Если после последнего приема Азапина прошло более 2 дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы клозапина 12,5 мг, рекомендуемой для применения 1-2 раза в течение первых суток. Если эта доза препарата переносится хорошо, то в последующем 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, повышение дозы при повторном назначении препарата следует осуществлять с особой осторожностью.

*Переход от терапии антипсихотическими средствами на терапию Азапином.* Когда лечение необходимо начинать пациенту, который принимает антипсихотические средства внутрь, рекомендуется сначала постепенно снизить дозу либо отменить применение препарата. Начинать терапию Азапином по стандартной схеме можно не ранее чем через 24 часа после полного прекращения приема антипсихотика.

*Уменьшение риска суицидальных попыток у больных шизофренией или с шизоидными расстройствами.* Дозировка и назначение такие же, как и при лечении резистентной шизофрении. Курс лечения препаратом Азапин — минимум 2 года до поддержки снижения риска суицидальных попыток.

*Психозы во время терапии болезни Паркинсона, в случаях, когда стандартная*

терапия была неэффективной.

Начальная доза не должна превышать 12,5 мг/сутки, принимают вечером. Последующие дозы увеличивают на 12,5 мг, с максимальным увеличением в 2 раза в неделю до 50 мг, дозы, которая не должна быть достигнута до конца 2 недели. Необходимо принимать одну дозу ежедневно вечером.

Средняя эффективная доза составляет от 25 мг до 37,5 мг/сутки. Если лечение в течение недели дозой 50 мг/сутки не обеспечивает положительную терапевтическую реакцию, дозировку, возможно, необходимо увеличить с приростом 12,5 мг/сутки.

Дозу 50 мг/сутки можно превышать только в исключительных случаях, максимальная доза никогда не должна превышать 100 мг/сутки.

Увеличение дозы необходимо ограничить или прекратить, если возникает ортостатическая гипотензия или сильный седативный эффект. Артериальное давление необходимо контролировать в течение первых недель терапии.

Когда наступает уменьшение психотических симптомов в течение как минимум 2 недель, усиление антипаркинсонической терапии возможно, если проводился контроль статуса моторики. Если этот метод приводит к возвращению психотических симптомов, доза препарата может быть увеличена с приростом 12,5 мг/сутки до максимальной дозы — 100 мг/сутки, однократно или разделенной на два приема. Заканчивать терапию рекомендуется постепенно, уменьшая дозу на 12,5 мг за минимальный период в 1 неделю (лучше 2 недели).

Лечение следует немедленно прекратить при возникновении нейтропении или агранулоцитоза. В этой ситуации внимательный контроль психического состояния пациента необходим с момента возобновления симптомов.

### ***Побочные реакции.***

Потенциально серьезными побочными реакциями, свойственными клозапину — активному веществу Азапина, являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет, соответственно, 3% и 0,7%. Реакции можно разделить по частоте возникновения в следующем порядке: очень часто (более 1/10), часто (от 1/100 до 1/10), нечасто (от 1/1000 до 1/100), редко (от 1/10000 до 1/1000), очень редко (менее 1/10000).

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:* часто — лейкопения, нейтропения, эозинофилия, лейкоцитоз; нечасто — агранулоцитоз; редко — анемия; очень редко — тромбоцитопения, тромбоцитемия.

*Со стороны обмена веществ:* часто — увеличение массы тела; редко — нарушение толерантности к глюкозе, ухудшение состояния у пациентов, больных диабетом; очень редко — кетоацидоз, гиперосмолярная кома, острая гипергликемия, гиперхолестеролемия, гипертриглицеридемия.

*Со стороны центральной нервной системы:* очень часто — сонливость/седативный эффект, головокружение; часто — нечеткость зрения,

головная боль, тремор, ригидность мышц, акатизия, экстрапирамидные симптомы, эпилептические приступы, судороги, миоклонические сокращения; редко — спутанность сознания, делирий, беспокойство, возбуждение; очень редко — поздняя дискинезия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто — тахикардия; часто — изменения в ЭКГ, артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, обморок; редко — сердечно-сосудистая недостаточность, аритмии, миокардиты, перикардиты, тромбоэмболия; очень редко — кардиомиопатия.

*Со стороны системы дыхания:* редко — аспирация еды (попадание в дыхательные пути); очень редко — угнетение/остановка дыхания.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто — запор, гиперсаливация; часто — тошнота, рвота, сухость во рту, повышение печеночных ферментов; редко — дисфагия, гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит; очень редко — молниеносный некроз печени, парез/непроходимость кишечника, увеличение околоушных желез.

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

*Со стороны мочеполовой системы:* часто — недержание мочи, задержка мочи; очень редко — интерстициальный нефрит, приапизм.

*Общие нарушения:* часто — утомляемость, доброкачественная гипертермия, нарушения потоотделения/терморегуляции; редко — злокачественный нейрорептический синдром; очень редко — внезапный летальный исход.

*Лабораторные показатели:* редко — увеличение креатинфосфокиназы.

### ***Передозировка.***

*Симптомы.* Сонливость, летаргия, арефлексия, кома, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, делирий, экстрапирамидные симптомы, усиление рефлексов, судороги; повышенное слюноотделение, расширение зрачков, нечеткость зрения, колебания температуры тела; гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии; аспирационная пневмония, одышка, угнетение или остановка дыхания.

*Лечение.* В первые 6 часов после приема препарата — промывание желудка и/или введение активированного угля, (перитонеальный диализ и гемодиализ, как правило, неэффективны). Симптоматическая терапия при непрерывном мониторинге (контроле) функций сердечно-сосудистой системы, поддержании дыхания, контроле за электролитами и кислотно-щелочным равновесием. Для лечения артериальной гипотензии не рекомендуется применять адреналин из-за опасности развития парадоксального эффекта. По причине возможности развития отсроченных реакций тщательное медицинское наблюдение следует осуществлять в течение как минимум 5 суток.

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

При исследовании репродуктивности у животных каких-либо признаков нарушений фертильности или отрицательного воздействия клозапина на плод выявлено не было. Однако безопасность применения Азапина беременным женщинам не установлена, поэтому препарат назначают беременным только в том случае, если ожидаемый эффект лечения отчетливо превышает возможный риск.

Исследования, проведенные у животных, позволяют предполагать, что клозапин проникает в грудное молоко; поэтому матерям, получающим Азапин, нельзя кормить грудью.

### ***Дети.***

Безопасность и эффективность Азапина у детей не установлены, поэтому препарат не применяют детям.

### ***Особенности применения.***

В связи с тем, что Азапин может обуславливать агранулоцитоз, обязательным условием является соблюдение следующих мер безопасности.

Одновременно с Азапином не применяют лекарственные средства, обладающие выраженным угнетающим действием на функцию костного мозга. Кроме того, следует избегать одновременного применения антипсихотических препаратов длительного действия в форме депо, которые в связи со своим потенциальным миелосупрессивным действием не могут быстро выводиться из организма при необходимых обстоятельствах (например, при возникновении гранулоцитопении).

Пациентам с первичным заболеванием костного мозга в анамнезе, Азапин можно назначать только в том случае, когда ожидаемый эффект терапии превосходит риск развития нежелательных реакций. Таких пациентов перед началом лечения Азапином должен тщательно обследовать гематолог.

Особое внимание следует уделять больным, имеющим низкое количество лейкоцитов вследствие доброкачественной этнической нейтропении. Лечение Азапином в таких случаях может быть начато после получения согласия гематолога.

### ***Регулярный контроль количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов.***

За 10 дней до начала лечения Азапином следует определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только больные с нормальными показателями (число лейкоцитов  $>$  или  $=$   $3500/\text{мм}^3$  и абсолютное число нейтрофилов  $>$  или  $=$   $2000/\text{мм}^3$ ). После начала терапии Азапином число лейкоцитов и при возможности абсолютное число нейтрофилов следует контролировать еженедельно на протяжении 18 недель, в последующем — не реже одного раза в месяц в течение всего срока приема препарата, и через 1 месяц после полной отмены азапина. Врач должен постоянно напоминать больному о необходимости немедленного обращения при возникновении любой инфекции, повышении температуры тела, болях в горле или других гриппоподобных симптомах. В случае возникновения любых

симптомов инфекции следует немедленно определить лейкоцитарную формулу крови.

В случае, если в первые 18 недель лечения Азапином число лейкоцитов снижается до  $3500\text{--}3000/\text{мм}^3$  и/или абсолютное число нейтрофилов снижается до  $2000\text{--}1500/\text{мм}^3$ , контроль этих показателей следует проводить, по крайней мере 2 раза в неделю. После 18 недель терапии Азапином гематологический контроль с частотой минимум 2 раза в неделю необходим в том случае, если число лейкоцитов снижается до  $3000\text{--}2500/\text{мм}^3$  и/или абсолютное число нейтрофилов — до  $1500\text{--}1000/\text{мм}^3$ .

Кроме того, если в какой-либо период терапии Азапином отмечается существенное снижение числа лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем, следует провести повторное определение числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Снижение числа лейкоцитов считают «существенным» при его однократном уменьшении до  $3000/\text{мм}^3$  и ниже или в случае суммарного уменьшения на  $3000/\text{мм}^3$  или более в течение трех недель.

При снижении числа лейкоцитов в первые 18 недель терапии азапином до  $<3000/\text{мм}^3$  и/или абсолютного числа нейтрофилов до  $<1500/\text{мм}^3$ , а в период после 18 недель терапии Азапином — соответственно до  $<2500/\text{мм}^3$  и/или до  $<1000/\text{мм}^3$ , препарат следует немедленно отменить. В этих случаях необходимо ежедневное исследование числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы и тщательное наблюдение за больными в отношении возникновения у них гриппоподобных симптомов или других признаков, указывающих на наличие инфекции. Гематологический контроль проводится до полной нормализации гематологических показателей.

Если после отмены Азапина наблюдается дальнейшее снижение числа лейкоцитов ниже  $2000/\text{мм}^3$  и/или абсолютного числа нейтрофилов ниже  $1000/\text{мм}^3$ , лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога. При возможности больного следует перевести в специализированное гематологическое отделение, где его можно поместить в отдельный бокс и можно назначить введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Терапию колониестимулирующим фактором рекомендуется прекращать после увеличения количества нейтрофилов до уровня, превышающего  $1000/\text{мм}^3$ .

Больным, которым Азапин был отменен из-за лейкопении и/или нейтропении, нельзя назначать его повторно.

Для подтверждения значений гематологических показателей рекомендуется проводить на следующий день повторный анализ крови, однако Азапин следует отменить уже после получения первого анализа.

*Прерывание терапии в связи с негематологическими причинами.* Пациентам, у которых терапия Азапином, продолжавшаяся более 18 недель, была прервана на срок более 3 дней (но менее 4 недель), показан еженедельный контроль количества лейкоцитов и по возможности нейтрофилов в крови в течение

дополнительных 6 недель. Если при этом гематологических изменений не отмечается, дальнейший контроль гематологических показателей может осуществляться не чаще, чем 1 раз в 4 недели. Если же терапию Азапином прервали на 4 недели или более, в последующие 18 недель лечения необходимо проводить еженедельный гематологический контроль.

В случае развития эозинофилии отменять Азапин рекомендуется только тогда, когда количество эозинофилов превышает  $3000/\text{мм}^3$ , а возобновлять лечение можно только после снижения числа эозинофилов менее  $1000/\text{мм}^3$ .

В случае развития тромбоцитопении рекомендуется отменить Азапин, если количество тромбоцитов снижается менее  $50000/\text{мм}^3$ .

На фоне приема Азапина может развиваться ортостатическая гипотензия, сопровождающаяся или не сопровождающаяся обмороком. В редких случаях (примерно у одного из 3000 больных, получающих клозапин) возможно развитие тяжелого коллапса, который может сопровождаться остановкой сердца и/или дыхания.

Вероятность развития таких осложнений выше во время первоначального подбора дозы препарата, когда ее увеличивают слишком быстро. Чрезвычайно редко эти осложнения развивались даже после первого приема препарата. В связи с этим в начале лечения Азапином требуется внимательное медицинское наблюдение за больными.

Тахикардия, возникающая в состоянии покоя и сопровождающаяся аритмией, одышкой и симптомами сердечной недостаточности, может редко возникать как в течение первого месяца приема препарата, так и в конце терапии. Появление данных симптомов требует немедленной диагностической оценки на наличие миокардита. В случае подтверждения диагноза прием препарата следует прекратить.

Контроль артериального давления в положении стоя и лежа необходимо проводить в течение первых недель терапии у больных паркинсонизмом.

У больных с судорогами в анамнезе при наличии сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний почек доза клозапина, назначаемая в первый день, должна составлять 12,5 мг 1 раз в сутки; дальнейшее увеличение дозы следует проводить медленно, малыми «шагами».

Больные с сопутствующими заболеваниями печени стабильного течения могут получать Азапин, но нуждаются в регулярном исследовании показателей функции печени в процессе терапии. В том случае, если во время лечения Азапином развиваются симптомы, которые могут указывать на нарушение функции печени (такие как тошнота, рвота и/или анорексия), следует немедленно провести анализ печеночных проб. В случае клинически значимого повышения этих показателей или появления симптомов желтухи лечение азапином следует прекратить. Возобновлять лечение можно только при условии нормализации показателей функции печени. После возобновления лечения необходимо продолжать регулярно контролировать показатели функции печени.



Азапин обладает антихолинергической активностью, в связи с чем тщательное наблюдение показано пациентам с увеличением предстательной железы и закрытоугольной глаукомой.

Во время терапии Азапином возможно преходящее повышение температуры тела до 38 °С и более, причем частота этого явления наиболее высока в первые 3 недели лечения. Это повышение температуры имеет обычно доброкачественный характер. Иногда оно может сопровождаться увеличением или уменьшением количества лейкоцитов в крови. Больных с высокой температурой необходимо тщательно обследовать для исключения наличия инфекционного заболевания или развития агранулоцитоза. При наличии гипертермии следует помнить о возможности развития злокачественного нейрорептического синдрома.

Поскольку Азапин может вызывать седативный эффект и увеличение массы тела, что повышает риск развития тромбоза, следует избегать иммобилизации больных.

Изредка отмечается появление гипергликемии высокой степени, которая иногда приводит к кетоацидозу у больных, имеющих первичную гипергликемию в анамнезе. Действие препарата на уровень глюкозы у больных диабетом не была изучена. Возможные изменения толерантности к глюкозе сопровождаются у пациентов появлением полидипсии, полиурии, полифагии и слабостью. Во время устойчивого проявления симптомов гипергликемии прием препарата Азапин следует прекратить.

Азапин не рекомендуется применять пациентам пожилого возраста, страдающим деменцией.

Женщины детородного возраста. У некоторых женщин, которые лечились другими антипсихотическими препаратами, может развиваться аменорея. Восстановление нормальной менструации может быть результатом перехода с других антипсихотических препаратов на Азапин. Адекватные меры контрацепции должны быть обеспечены женщинам детородного возраста.

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

В связи со способностью Азапина оказывать седативное действие и понижать порог судорожной готовности, больным следует избегать управления автомобилем и работы с машинами и механизмами, особенно в первые недели лечения.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.*** Одновременно с Азапином нельзя применять препараты, которые существенно угнетают функции костного мозга.

Азапин может усиливать центральное действие алкоголя, ингибиторов МАО и препаратов, угнетающих ЦНС (таких как средства для наркоза, антигистаминные препараты и бензодиазепины).

Особую осторожность рекомендуется соблюдать в случаях, когда лечение Азапином начинают проводить больным, получающим (или недавно получавшим) бензодиазепины или любые другие психотропные препараты, поскольку при этом повышается риск развития коллапса, который в редких случаях может быть тяжелым и приводить к остановке сердца и/или дыхания.

Из-за возможности аддитивного действия следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, обладающих антихолинергическим, гипотензивным эффектами, а также препаратов, угнетающих дыхание.

Поскольку клозапин в значительной степени связывается с белками плазмы, назначение азапина больному, принимающему какой-либо другой препарат, обладающий высоким связыванием с белками (например, варфарин), может приводить к увеличению концентрации этого препарата в крови и в результате — к возникновению характерных для него побочных реакций. И наоборот, при применении препаратов, в высокой степени связывающихся с белками плазмы, в результате вытеснения клозапина из связи с белками могут развиваться свойственные ему побочные эффекты.

Поскольку метаболизм клозапина опосредуется главным образом цитохромом P450 1A2 и, возможно, в меньшей степени цитохромом P450 2D6, одновременное применение препаратов, обладающих сродством с одним или обоими ферментами, может привести к увеличению концентрации в плазме клозапина и/или одновременно применяемого препарата. Однако при одновременном применении с клозапином трициклических антидепрессантов, фенотиазинов и антиаритмических средств I C класса, характеризующихся связыванием с цитохромом P450 2D6, клинически значимых взаимодействий до настоящего времени не отмечено. Однако теоретически возможно, что клозапин может повышать концентрации этих препаратов в плазме, в связи с чем не исключено, что их следует в таких случаях применять в меньших дозах, чем обычно рекомендуется.

Применение циметидина или эритромицина одновременно с высокими дозами клозапина приводило к увеличению концентраций клозапина в плазме и развитию побочных реакций.

Ципрофлоксацин может привести к повышению уровня клозапина в плазме, в результате чего могут возникнуть побочные эффекты.

Сообщалось о повышении уровней клозапина в сыворотке крови больных, получавших клозапин совместно с флувоксамином (до 10 раз) или с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, такими как пароксетин, сертралин, флуоксетин или цитапролам (до 2 раз).

Лекарственные средства, которым свойственно повышать активность ферментов системы цитохрома P450, могут снижать концентрации клозапина в плазме. Отмена одновременно применяющегося карбамазепина приводила к повышению уровня клозапина в плазме. Показано, что одновременное применение фенитоина приводило к снижению концентраций клозапина в плазме, что сопровождалось снижением эффективности клозапина.

Одновременный прием лития или других препаратов, влияющих на функции ЦНС, может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома.

Благодаря своему норадренолитическому действию Азапин может ослаблять гипертензивное действие норадреналина или других препаратов с преимущественным  $\alpha$ -адренергическим действием и устранять прессорное действие адреналина. Применять Азапин в комбинации с другими нейролептиками не рекомендуется.

### **Фармакологические свойства.**

Азапин — антипсихотический препарат, отличающийся от «классических» нейролептиков.

*Фармакодинамика.* Препарат не вызывает катаlepsии и не подавляет стереотипное поведение у животных, вызванное введением апоморфина или амфетамина. Он оказывает слабое блокирующее действие на дофаминовые D1, D2, D3 и D5 рецепторы и очень сильное — на D4-рецепторы, кроме того, обладает выраженным адренолитическим, антихолинергическим, антигистаминным эффектами и устраняет реакцию активации. Показано также, что препарат обладает антисеротонинергическими свойствами.

Азапин вызывает быстрый и выраженный седативный эффект и оказывает сильное антипсихотическое действие. Антипсихотический эффект отмечается у больных шизофренией, резистентных к лечению другими лекарственными средствами. В таких случаях Азапин оказывается эффективным в отношении как к продуктивной симптоматике шизофрении, так и к симптомам выпадения. Кроме того, описана положительная динамика некоторых когнитивных расстройств. У больных имеет место также почти семикратное снижение частоты самоубийств и суицидальных попыток по сравнению с больными шизофренией, не получавшими клозапин. Азапин практически не вызывает серьезных экстрапирамидных реакций типа острой дистонии. Паркинсоноподобные реакции и акатизия отмечаются очень редко. В отличие от классических нейролептиков Азапин не повышает или почти не повышает уровни пролактина, что позволяет избежать таких побочных действий как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция.

*Фармакокинетика.* Всасывание Азапина после приема внутрь составляет 90–95%; ни скорость, ни степень всасывания не зависят от приема пищи.

При первом прохождении через печень клозапин, активное вещество Азапина, подвергается метаболизму в умеренной степени. Абсолютная биодоступность составляет 50–60%. При равновесном состоянии на фоне двукратного, в течение суток, приема препарата максимальные концентрации в крови достигаются в среднем через 2,1 часа (от 0,4 до 4,2 часа), объем распределения составляет 1,6 л/кг. Связывание клозапина с белками плазмы составляет около 95%. Его выведение носит двухфазный характер, средний период полувыведения конечной фазы составляет 12 часов (диапазон колебаний от 6 до 26 часов). После однократного приема 75 мг клозапина период полувыведения

терминальной фазы составляет в среднем 7,9 часов. Это значение возрастает до 14,2 часа при достижении равновесного состояния в результате применения клозапина в дозе 75 мг в сутки в течение не менее 7 дней. Было отмечено, что в период равновесного состояния при повышении суточной дозы с 37,5 мг до 75 мг и 150 мг (назначаемой в 2 приема) наблюдается линейное дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC), а также увеличение максимальных и минимальных концентраций клозапина в плазме.

Перед выведением клозапин почти полностью метаболизируется. Активностью обладает лишь один из его основных метаболитов — дезметил-производное. Его фармакологические эффекты напоминают действие клозапина, но выражены значительно слабее и менее продолжительны. В неизмененном виде клозапин обнаруживается в моче и кале лишь в следовых количествах. Около 50% от величины использованной дозы препарата выделяется в виде метаболитов с мочой и 30% — с калом.

#### **Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** таблетки круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской, слабого желтого цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность.

**Срок годности.** 2 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.

