ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЗАПіН

(AZAPIN)

Склад:

діюча речовина: клозапін;

1 таблетка містить клозапіну 25 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рискою, слабкого жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні препарати. Код АТХ N05A H02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азапін – це антипсихотичний засіб, який відрізняється від класичних антипсихотичних лікарських засобів.

Клозапін не індукує каталепсію або пригнічує стереотипну поведінку, спричинену введенням апоморфіну або амфетаміну. Лікарський засіб чинить тільки слабку блокуючу дію на допамінові D_1-, D2-, D_3- і D5-рецептори, але проявляє високу ефективність стосовно D_4-рецепторів, а також чинить анти-альфа-адренергічну, антихолінергічну, антигістамінну дію та пригнічує реакцію активації. Він також проявляє антисеротонінергічні властивості. Клінічно Азапін проявляє швидкий і виражений седативний ефект і чинить сильну антипсихотичну дію, зокрема у пацієнтів із шизофренією, резистентних до лікування іншими лікарськими засобами. У таких випадках Азапін ефективний відносно як продуктивної симптоматики шизофренії, так і негативної. Тяжкі екстрапірамідні реакції, такі як гостра дистонія, паркінсоноподібні побічні ефекти та акатизія, виникають рідко. На відміну від стандартних нейролептиків, Азапін не підвищує або майже не підвищує рівні пролактину, що дає можливість уникнути таких небажаних ефектів як гінекомастія, аменорея, галакторея та імпотенція.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Всмоктування Азапіну після перорального застосування становить 90-95 %. Ані швидкість, ані ступінь всмоктування не залежать від прийому їжі. При першому проходженні Азапін зазнає помірного метаболізму; абсолютна біодоступність становить 50-60 %.

Розподіл. У стаціонарному стані на тлі дворазового прийому лікарського засобу максимальні рівні в крові досягаються в середньому через 2,1 години (від 0,4 до 4,2 години). Об'єм розподілу становить 1,6 л/кг. Зв'язування клозапіну з білками плазми крові становить майже 95 %.

Біотрансформація/метаболізм. Перед виведенням клозапін майже повністю біотрансформується. Фармакологічну активність має лише один із його основних метаболітів – десметил-клозапін. Його дія нагадує дію клозапіну, але виражена значно слабше та менш тривала.

Виведення. Виведення клозапіну має двофазний характер із середнім періодом розпаду 12 годин (6–26 годин). Після одноразових доз 75 мг середній період напіввиведення становить 7,9 години. Це значення збільшується до 14,2 години при досягненні стаціонарного стану в результаті застосування щоденних доз по 75 мг протягом принаймні 7 днів. Лише незначна кількість незміненого лікарського засобу виявляється у сечі та калі. Приблизно 50 % прийнятої дози виводиться у вигляді метаболітів з сечею та 30 % – з калом.

Лінійність/нелінійність. Було відзначено, що у період рівноважного стану при підвищенні дози лікарського засобу з 37,5 мг до 75 мг і 150 мг 2 рази на добу спостерігається лінійне дозозалежне збільшення площі під кривою «концентрація у плазмі крові/час» (AUC), а також збільшення максимальних і мінімальних концентрацій у плазмі крові.

Фармакокінетика окремих груп пацієнтів

Необхідно з особливою обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам із порушеннями функції печінки, захворюваннями жовчних шляхів та нирок. При тяжкому перебігу захворювань застосування лікарського засобу протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

Стійка до терапії шизофренія

Азапін слід призначати тільки тим пацієнтам із шизофренією, які є резистентними до терапії або толерантними до стандартних нейролептиків за нижчезазначеними визначеннями.

Резистентність до стандартних нейролептиків – це стан, коли попереднє лікування зі стандартними нейролептиками при відповідному дозуванні та протягом достатнього періоду часу не призвели до адекватного клінічного поліпшення.

Непереносимість стандартних нейролептиків – це стан, коли відбуваються тяжкі некеровані небажані ефекти неврологічного характеру (екстрапірамідні симптоми або пізня дискінезія),

які роблять неможливою ефективну нейролептичну терапію із застосуванням стандартних нейролептиків.

Ризик рецидиву суїцидальних спроб

Азапін показаний для довготривалого зниження ризику рецидиву суїцидальної поведінки у пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом, які оцінюються щодо такого ризику на основі їх історії хвороби та поточної клінічної картини.

Психотичні розлади протягом терапії хвороби Паркінсона

Азапін показаний для лікування психотичних розладів, що розвиваються в ході хвороби Паркінсона, у разі якщо стандартна терапія виявилася неефективною.

Неефективність стандартної терапії визначається як відсутність контролю над психотичними симптомами та/або поява функціонально неприйнятного посилення вираженості моторних симптомів після вжиття нижченаведених заходів:

- відміна антихолінергічних лікарських засобів, включаючи трициклічні антидепресанти;
- спроба зменшити дозу допамінергічних антипаркінсонічних лікарських засобів.

Протипоказання.

· Підвищена чутливість до клозапіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;

· неможливість регулярно контролювати показники крові у пацієнта;

· токсична або ідіосинкратична гранулоцитопенія/агранулоцитоз в анамнезі (за винятком розвитку гранулоцитопенії або агранулоцитозу внаслідок хіміотерапії, перенесеної раніше);

· агранулоцитоз в анамнезі, індукований Азапіном;

· порушення функції кісткового мозку;

· епілепсія, що не піддається контролю;

· алкогольний або інші токсичні психози, лікарські інтоксикації, коматозні стани;

· судинний колапс та/або пригнічення центральної нервової системи (ЦНС) будь-якої етіології;

· тяжкі порушення з боку нирок або серця (наприклад, міокардит);

· гострі захворювання печінки, що супроводжуються нудотою, втратою апетиту або жовтяницею; прогресуючі захворювання печінки, печінкова недостатність;

· паралітична непрохідність кишечнику;

· Азапін не слід призначати одночасно з лікарськими засобами, які, як відомо, можуть спричинити виникнення агранулоцитозу; не слід також одночасно застосовувати депо-нейролептики.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане одночасне застосування

Одночасно з Азапіном не слід застосовувати лікарські засоби, які проявляють істотний пригнічувальний вплив на функцію кісткового мозку. Не слід одночасно застосовувати Азапін із депо-нейролептиками тривалої дії (які мають мієлосупресивний потенціал), оскільки ці речовини не можуть бути швидко виведені з організму у разі необхідності, наприклад, у разі нейтропенії.

Через можливе потенціювання седативного ефекту при застосуванні лікарського засобу Азапін не слід одночасно вживати алкоголь.

Застереження, включаючи корекцію дози

Азапін може спричинити депресивні ефекти на ЦНС наркотичних засобів, антигістамінних лікарських засобів і бензодіазепінів. Особлива обережність необхідна, якщо Азапін призначати у комбінації з бензодіазепінами або іншими психотропними лікарськими засобами, оскільки у таких випадках підвищується ризик розвитку судинного колапсу, який рідко може бути тяжким та призводити до зупинки серця або дихання. Незрозуміло, чи можна попередити серцевий або дихальний колапс за допомогою корекції дози.

Через можливість адитивних ефектів необхідно з особливою обережністю застосовувати одночасно лікарські засоби, які мають антихолінергічний, антигіпертензивний ефекти або пригнічують дихання.

Завдяки своїм анти-альфа-адренергічним властивостям Азапін може послаблювати пресорний ефект норадреналіну або інших лікарських засобів з переважною альфа-адренергічною дією і усувати пресорну дію адреналіну.

Одночасне застосування речовин, які, як відомо, пригнічують активність деяких ферментів цитохрому P450, може призвести до збільшення рівнів клозапіну, і дозу клозапіну, можливо, доведеться зменшити, щоб запобігти розвитку небажаних ефектів. Це є найбільш важливим щодо інгібіторів CYP 1A2, таких як кофеїн (див. нижче), та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, таких як флувоксамін. Деякі інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як флуоксетин, пароксетин і меншою мірою сертралін є інгібіторами CYP 2D6, і, як наслідок, основні фармакокінетичні взаємодії з клозапіном є малоймовірними. Крім того, фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами CYP 3A4, такими як протигрибкові азоли, циметидин, еритроміцин та інгібітори протеази, є малоймовірними, хоча про деякі з них повідомляли. Оскільки концентрація клозапіну у плазмі крові збільшується при застосуванні кофеїну та знижується майже на 50 % після 5 днів без прийому кофеїну, відтак, якщо змінюється кількість випитої щодня кави, може з’явитися необхідність проведення змін у дозуванні клозапіну. У разі раптового припинення паління можливе збільшення концентрації клозапіну у плазмі крові, що призводить до підвищення кількості небажаних ефектів.

Були зареєстровані випадки взаємодії між циталопрамом та клозапіном, що може збільшити ризик розвитку небажаних явищ, пов’язаних із застосуванням клозапіну. Характер цієї взаємодії повністю не був з’ясований.

Одночасне застосування речовин, які, як відомо, індукують активність ферментів цитохрому P450, може зменшити рівні клозапіну у плазмі крові, що призводить до зниження ефективності лікарського засобу. До речовин, які, як відомо, індукують активність ферментів цитохрому P450 та вступають у взаємодію з клозапіном, про яку повідомляли, належать, наприклад, карбамазепін (не слід одночасно застосовувати з клозапіном у зв'язку з його мієлосупресивним потенціалом), фенітоїн та рифампіцин. Відомі індуктори CYP1A2, такі як омепразол, можуть призвести до зниження рівнів клозапіну. Слід взяти до уваги потенціал щодо зниження ефективності клозапіну у разі його застосування у комбінації з цими речовинами.

Інше

Одночасне застосування з лікарськими засобами літію або іншими речовинами, що впливають на активність ЦНС, може збільшити ризик розвитку злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС).

Були зареєстровані повідомлення про рідкісні, але серйозні напади, у томі числі повідомлення про початок нападів у пацієнтів, не хворих на епілепсію, а також окремі повідомлення про випадки делірію при одночасному застосуванні клозапіну з вальпроєвою кислотою. Ці ефекти, можливо, розвиваються у результаті фармакодинамічної взаємодії, механізм якої не був з'ясований.

Супутнє лікування клозапіном та вальпроєвою кислотою може збільшити ризик розвитку нейтропенії. Якщо супутнє застосування клозапіну з вальпроєвою кислотою є необхідним, слід забезпечити ретельний клінічний нагляд.

Необхідно приділяти увагу пацієнтам, які отримують супутнє лікування іншими речовинами, що є або інгібіторами, або індукторами ферментів цитохрому P450. Дотепер клінічно значущих взаємодій не спостерігалося з трициклічними антидепресантами, фенотіазинами та антиаритмічними засобами типу 1_C, які, як відомо, зв'язуються з цитохромом P450 2D6.

Як і при застосуванні інших антипсихотичних засобів, слід дотримуватися обережності у разі призначення клозапіну з лікарськими засобами, які, як відомо, збільшують інтервал QTc або призводять до розвитку електролітного дисбалансу.

Схема взаємодій лікарських засобів, що вважаються найбільш важливими відносно клозапіну, наведена в таблиці 1. Цей перелік не є вичерпним.

Найчастіші лікарські взаємодії з клозапіном

Таблиця 1

Лікарський засіб	Взаємодії	Коментарі

Лікарські засоби, що пригнічують функції кісткового мозку (наприклад, карбамазепін, хлорамфенікол), сульфаніламіди (наприклад, ко-тримоксазол), піразолонові аналгетики (наприклад, фенілбутазон), пеніциламін, цитостатичні засоби та ін'єкції антипсихотичних засобів тривалої дії	Взаємодія призводить до збільшення ризику та/або тяжкості пригнічення функцій кісткового мозку.	Азапін **не слід застосовувати** одночасно з іншими лікарськими засобами, що мають відомий потенціал пригнічення функцій кісткового мозку.
Бензодіазепіни	Одночасне застосування може збільшити ризик розвитку судинного колапсу, що може призвести до зупинки серця та/або дихання.	Хоча така взаємодія виникає в рідкісних випадках, рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні цих лікарських засобів разом. Повідомлення свідчать, що пригнічення дихання та колапс, найімовірніше, відбуваються на початку застосування цієї комбінації або у разі додавання Азапіну до встановленого режиму застосування бензодіазепінів.
Антихолінергічні лікарські засоби	Азапін потенціює дію цих лікарських засобів через адитивну антихолінергічну активність.	Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку антихолінергічних побічних ефектів, наприклад, запорів, особливо при застосуванні для контролю гіперсалівації.
Антигіпертензивні лікарські засоби	Азапін може потенціювати гіпотензивну дію цих лікарських засобів у зв'язку з його симпатоміметичними антагоністичними ефектами.	Рекомендується дотримуватися обережності у разі застосування Азапіну одночасно з антигіпертензивними засобами. Пацієнтів слід попередити про ризик розвитку артеріальної гіпотензії, особливо у період початкового підбору дози лікарського засобу.
Алкоголь, інгібітори МАО, лікарські засоби, що пригнічують функції ЦНС, у тому числі наркотичні засоби та бензодіазепіни	Посилення впливу на центральну нервову систему. Адитивне пригнічення функцій ЦНС, а також порушення когнітивної та моторної функцій при застосуванні в комбінації з такими речовинами.	Рекомендується дотримуватися обережності, якщо Азапін застосовувати одночасно з іншими активними речовинами, що впливають на функції ЦНС. Необхідно проконсультувати пацієнтів щодо можливого розвитку адитивних седативних ефектів і попередити їх не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами.
Речовини, що добре зв'язуються з білками крові (наприклад, варфарин або дигоксин)	Азапін може призвести до збільшення концентрацій цих речовин у плазмі крові за рахунок витіснення їх із місць зв'язування з білками плазми крові.	Пацієнти повинні знаходитися під контролем щодо виникнення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням цих речовин, а дози речовин, що зв'язуються з білками крові, потрібно у разі необхідності скоригувати.

Фенітоїн	Додавання фенітоїну до схеми застосування лікарського засобу Азапін може призвести до зниження концентрацій клозапіну у плазмі крові.	У разі якщо застосування фенітоїну є необхідним, пацієнт повинен знаходитися під пильним спостереженням щодо погіршення або повторення психотичних симптомів.
Препарати літію	Одночасне застосування може збільшити ризик розвитку злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС).	Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку ознак і симптомів ЗНС.
Речовини, що індукують CYP1A2 (наприклад, омепразол)	Одночасне застосування може знижувати рівні клозапіну.	Слід взяти до уваги потенціал щодо зниження ефективності клозапіну.
Речовини, що пригнічують CYP1A2 (наприклад, флувоксамін, кофеїн, ципрофлоксацин)	Одночасне застосування може збільшувати рівні клозапіну.	Слід взяти до уваги потенціал щодо збільшення розвитку небажаних ефектів. Дотримуватися обережності необхідно також при припиненні супутнього застосування лікарських засобів, що пригнічують CYP1A2, оскільки це призведе до зниження рівнів клозапіну.

Особливості застосування.

Агранулоцитоз

Застосування Азапіну може спричинити розвиток агранулоцитозу. Частота агранулоцитозу та коефіцієнт летальності у пацієнтів, у яких розвивається агранулоцитоз, суттєво зменшилися з моменту впровадження моніторінгу за абсолютною кількістю нейтрофілів. Тому нижчезазначені запобіжні заходи є обов'язковими та їх необхідно проводити згідно з офіційними рекомендаціями.

Через ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Азапін, його призначення можливе, якщо:

• пацієнти на початковому рівні мають нормальні результати аналізів щодо абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) ≥ 1500/мм^3 (1,5 × 10^9/л) у загальній популяції та ≥ 1000/мм^3 (1,0 х 10^9/л) у пацієнтів з підтвердженою доброякісною етнічною нейтропенією (ДЕН)

та

• у пацієнтів регулярне обчислення абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) можна проводити щотижня протягом перших 18 тижнів лікування, а потім щомісяця протягом наступних 34 тижнів. Через 12 місяців, якщо протягом першого року в анамнезі не було нейтропенії, АКН слід контролювати кожні 12 тижнів. Через 24 місяці, якщо протягом попередніх двох років в анамнезі не було нейтропенії, визначення АКН слід проводити лише один раз на рік. Якщо під час лікування виникла легка нейтропенія, а згодом вона стабілізувалася та/або зникла, моніторинг АКН слід проводити щомісяця протягом усього лікування.

Перед початком лікування клозапіном пацієнту слід зробити аналіз крові та зібрати анамнез і провести фізикальний огляд. Пацієнтів з наявністю в анамнезі серцевих захворювань або результатів, що вказують на відхилення у серцево-судинній системі під час медичного обстеження, потрібно направляти до спеціаліста з метою проведення інших досліджень, які повинні включати проведення ЕКГ; пацієнт може отримувати лікування лише тоді, коли очікувана користь від лікування очевидно перевищуватиме ризики. Лікар повинен розглянути необхідність проведення ЕКГ до початку лікування.

Лікарі, які призначають цей лікарський засіб, повинні повністю дотримуватися необхідних заходів безпеки.

До початку лікування лікарі повинні бути впевнені у міру своєї обізнаності у тому, що у пацієнта раніше не спостерігалися небажані гематологічні реакції в результаті застосування клозапіну, що призводили до необхідності припинення прийому лікарського засобу. Рецепт на лікарський засіб не слід видавати на термін довший, ніж інтервал між двома аналізами крові.

У будь-який час при лікуванні Азапіном негайне припинення застосування лікарського засобу є обов'язковим, якщо АКН менша, ніж 1000/мм^3 (1,0 × 10^9/л). Пацієнтам, яким застосування лікарського засобу Азапін було припинено у зв'язку зі зниженням АКН, не слід повторно призначати цей лікарський засіб.

Під час проведення кожної консультації пацієнту, який отримує Азапін, потрібно нагадувати про необхідність негайно зв'язатися з лікарем у разі, якщо у пацієнта починає розвиватися будь-яке інфекційне захворювання. Особливу увагу необхідно приділити скаргам, що стосуються грипоподібного стану, таким як гарячка або біль у горлі, а також іншим ознакам інфекції, які можуть свідчити про розвиток нейтропенії. Пацієнти та особи, які доглядають за ними, повинні бути проінформовані, що у разі появи будь-якого з цих симптомів пацієнтам необхідно негайно провести аналіз крові з підрахунком кількості клітин. Лікарям, які призначають цей лікарський засіб, рекомендується вести облік усіх результатів аналізів крові пацієнта та вживати всіх необхідних заходів для запобігання випадковому повторному призначенню лікарського засобу пацієнтам у майбутньому.

Пацієнтам, які мають в анамнезі первинні порушення з боку кісткового мозку, лікарський засіб слід призначати лише тоді, коли очікуваний ефект від лікування перевищує ризик. Такі пацієнти перед початком лікування лікарським засобом Азапін повинні пройти обстеження у гематолога.

Пацієнтам з доброякісною етнічною нейтропенією (ДЕН) слід приділяти особливу увагу, а лікування лікарським засобом Азапін можна розпочати лише після отримання згоди гематолога (див. підрозділ «Пацієнти з доброякісною етнічною нейтропенією (ДЕН)»).

Моніторинг абсолютної кількості нейтрофілів

За 10 днів до початку лікування Азапіном необхідно підрахувати лейкоцитарну формулу, щоб впевнитися в тому, що лікарський засіб будуть отримувати тільки пацієнти з нормальними показниками абсолютної кількості нейтрофілів (≥ 1,5 × 10^9/л [1500/мм^3]). Абсолютну кількість нейтрофілів потрібно контролювати щотижня протягом перших 18 тижнів, а потім щомісяця протягом наступних 34 тижнів. Через 12 місяців, якщо протягом першого року в анамнезі не було

нейтропенії, АКН слід контролювати кожні 12 тижнів. Через 24 місяці, якщо протягом попередніх двох років в анамнезі не було нейтропенії, визначення АКН слід проводити лише один раз на рік. Якщо під час лікування виникла легка нейтропенія, а згодом вона стабілізувалася та/або зникла, моніторинг АКН слід проводити щомісяця протягом усього лікування.

Моніторинг повинен тривати протягом усього періоду лікування, як зазначено вище, і чотири тижні після повного припинення застосування лікарського засобу Азапін або до відновлення гематологічних показників (див. нижче «Зниження абсолютної кількості нейтрофілів»). Під час кожного візиту потрібно нагадувати пацієнту про необхідність негайного звернення до лікаря при виникненні перших ознак інфекції, підвищення температури тіла, болю в горлі або інших грипоподібних симптомів. У таких випадках потрібно негайно підрахувати лейкоцитарну формулу крові.

Зниження абсолютної кількості нейтрофілів

Якщо під час лікування Азапіном абсолютна кількість нейтрофілів знижується до $1,5 \times 10^9$/л (1500/мм^3) та $1,0 \times 10^9$/л (1000/мм^3), аналізи гематологічних показників потрібно проводити щонайменше 2 рази на тиждень, поки показники АКН пацієнта не стабілізуються до діапазону значень 1000–1500/мм^3 ($1,0–1,5 \times 10^9$/л) або вище. Після стабілізації та/або відновлення показників моніторинг АКН повинен проводитися щомісяця протягом усього лікування.

Під час лікування лікарським засобом Азапін негайне припинення лікування є обов'язковим, якщо АКН менша, ніж 1000/мм^3 ($1,0 \times 10^9$/л).

Надалі лейкоцитарну формулу крові слід підраховувати щодня, а пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом щодо розвитку грипоподібних симптомів або інших симптомів, що вказують на наявність інфекції. Рекомендується підтвердити значення гематологічних показників шляхом виконання двох аналізів крові протягом двох послідовних днів, проте застосування лікарського засобу Азапін слід припинити після проведення першого аналізу крові.

Після припинення застосування лікарського засобу Азапін аналіз гематологічних показників потрібно проводити до їх відновлення.

Таблиця 2. Дії, які необхідно виконати щодо застосування Азапіну залежно від значень абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) для загальної популяції

Кількість клітин крові АКН/мм^3 (/л)	Дії, які необхідно виконати
≥ 1500 (≥ $1,5 \times 10^9$)	Продовжити лікування лікарським засобом Азапін.
1000–1500 ($1,0 \times 10^9$– $1,5 \times 10^9$)	Продовжити лікування лікарським засобом Азапін; проводити аналіз крові двічі на тиждень до стабілізації або підвищення гематологічних показників, а потім щомісяця після їх стабілізації та/або повернення до норми.
< 1000 (< $1,0 \times 10^9$)	Негайно припинити лікування лікарським засобом Азапін; проводити аналіз крові щодня до повернення гематологічних показників до нормальних значень. Повторно цей лікарський засіб пацієнту призначати не слід.

Якщо після відміни лікарського засобу Азапін спостерігається подальше зниження

абсолютної кількості нейтрофілів нижче 1000/мм^3 (1,0 × 10^9/л), лікування необхідно проводити під керівництвом досвідченого гематолога.

Пацієнти з доброякісною етнічною нейтропенією (ДЕН)

Для пацієнтів з підтвердженою ДЕН скоригований поріг АКН для початку або продовження прийому клозапіну становить АКН ≥ 1000/мм^3 (1,0 × 10^9/л). Якщо АКН становить від 500 до 999/мм^3 (0,5–0,9 × 10^9/л), моніторинг необхідно проводити двічі на тиждень. Прийом клозапіну слід припинити, якщо показник АКН менше 500/мм^3 (0,5 × 10^9/л).

Таблиця 3. Дії, які необхідно виконати щодо застосування Азапіну залежно від значень АКН для пацієнтів з ДЕН

АКН мм^3 (/л)	Потрібна дія
≥ 1000 (≥ 1,0 х × 10^9)	Продовжити лікування Азапіном
500–999 (0,5 × 10^9– 0,9 × 10^9)	Продовжити лікування Азапіном, проводити аналіз крові двічі на тиждень, доки показники не стабілізуються або не збільшаться, а потім щомісяця після їх стабілізації та/або повернення до норми.
< 500 (< 0,5 × 10^9)	Негайно припинити лікування препаратом Азапін, щодня брати проби крові, доки гематологічні відхилення не зникнуть. Не допускайте повторного пизначення лікарського засобу пацієнту.

Переривання курсу терапії з причин, пов'язаних із гематологічними показниками

Пацієнтам, у яких застосування лікарського засобу Азапін було припинено в результаті зниження АКН (див. вище), не слід повторно призначати цей лікарський засіб.

Лікарям, які призначають Азапін, рекомендується вести облік усіх результатів аналізів крові пацієнта та вживати всіх необхідних заходів для запобігання випадковому повторному призначенню лікарського засобу таким пацієнтам. За станом пацієнтів слід спостерігати щотижня протягом 4 тижнів у разі повного припинення прийому Азапіну.

Переривання курсу терапії з причин, не пов'язаних із гематологічними показниками

Тим пацієнтам, у яких терапія Азапіном, що тривала понад 2 роки без нейтропенії в анамнезі, була перервана з причин, відмінних від нейтропенії, не потрібно відновлювати щотижневий графік моніторингу, а слід дотримуватися графіку, який використовувався до переривання терапії, незалежно від тривалості переривання (тобто щорічний контроль). У разі повного припинення прийому препарату стан пацієнтів не слід моніторити щотижня протягом 4 тижнів.

Пацієнтам, які приймали Азапін від 18 тижнів до 2 років або більше 2 років та мали легку нейтропенію в анамнезі, яка не призвела до переривання лікування, або пацієнтам, у яких лікування було перервано більше ніж на 3 дні, але менше ніж на 4 тижні, показаний щотижневий контроль АКН протягом додаткових 6 тижнів. За умови, що не відзначається відхилень показників від норми, подальший контроль можна здійснювати не частіше ніж один раз на 4 тижні. Якщо ж терапію Азапіном було припинено на 4 тижні або більше, протягом наступних

18 тижнів лікування необхідний щотижневий контроль, а дозу лікарського засобу потрібно відтитрувати повторно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі повного припинення лікування стан таких пацієнтів слід контролювати щотижня протягом 4 тижнів.

У таблиці 4 наведено графік моніторингу АКН після переривання прийому Азапіну.

Таблиця 4. Моніторинг АКН після відновлення прийому клозапіну, який було перервано з інших причин (не гематологічних)

Тривалість лікування до переривання	Епізоди нейтропенії до переривання	Тривалість перерви	Рекомендований моніторинг АКН
≥ 2 роки	Немає	Не має значення	Графік, що використовувався до переривання (тобто щорічний контроль).
≥ 2 роки	Є	Від 3 днів до < 4 тижнів	Щотижня протягом 6 тижнів. Після цього періоду, якщо не спостерігається гематологічних відхилень, слід проводити моніторинг з інтервалом, що не перевищує 4 тижні.
> 18 тижнів – 2 роки	Є/Немає	Від 3 днів до < 4 тижнів	
≥ 2 роки	Є	≥ 4 тижнів	Щотижня протягом наступних 18 тижнів лікування, потім щомісяця і дозу слід повторно титрувати.
> 18 тижнів – 2 роки	Є/Немає	≥ 4 тижнів	

Інші запобіжні заходи

Азапін містить лактозу, моногідрат. Пацієнтам з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози- галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

У разі розвитку *еозинофілії* рекомендується припинення застосування лікарського засобу Азапін, якщо кількість еозинофілів піднімається вище 3000/мм^3 (3,0 х 10^9/л); повторно лікування можна розпочати лише після того, як кількість еозинофілів знизиться до рівня нижче 1000/мм^3 (1,0 х 10^9/л).

У разі розвитку *тромбоцитопенії* рекомендується припинення застосування лікарського засобу Азапін, якщо кількість тромбоцитів нижче 50000/мм^3 (50 х 10^9/л).

Серцево-судинні розлади

Під час проведення лікування лікарським засобом Азапін може розвинутися *ортостатична гіпотензія* з/без синкопе. У рідкісних випадках колапс може бути тяжким та може супроводжуватися зупинкою серця та/або дихання. Такі реакції розвиваються наймовірніше при одночасному застосуванні бензодіазепіну або будь-якого іншого психотропного засобу та на початковому етапі титрування дози у зв'язку зі швидким підвищенням дози лікарського засобу; у дуже рідкісних випадках такі реакції спостерігалися навіть після застосування першої дози лікарського засобу. Отже, на початку лікування лікарським засобом Азапін

необхідно проводити ретельне медичне спостереження за пацієнтами. Моніторинг артеріального тиску в положенні пацієнта лежачи та стоячи необхідно проводити протягом перших тижнів лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Відомо, що застосування лікарського засобу Азапін пов’язано з підвищеним ризиком розвитку *міокардиту*, особливо протягом перших двох місяців лікування, але не обмежуючись цим періодом. Іноді міокардит був летальним. У зв’язку із застосуванням лікарського засобу Азапін були також зареєстровані *перикардит/перикардіальний випіт* та *кардіоміопатія*; ці повідомлення також включають випадки з летальними наслідками. Розвиток міокардиту або кардіоміопатії слід підозрювати у пацієнтів, які відчувають постійну тахікардію у спокої, особливо в перші два місяці лікування, та/або прискорене серцебиття, аритмію, біль у грудній клітці та інші ознаки і симптоми серцевої недостатності (наприклад нез’ясовану втому, задишку, тахіпное) або симптоми, які імітують інфаркт міокарда. Інші симптоми, що можуть спостерігатися на додаток до вищевказаних симптомів, включають грипоподібні симптоми. Якщо підозрюється розвиток міокардиту або кардіоміопатії, лікування лікарським засобом Азапін слід негайно припинити, а пацієнта потрібно негайно направити до кардіолога.

При застосуванні Азапіну пацієнтам з діагнозом кардіоміопатія існує ризик розвитку недостатності мітрального клапана. Про недостатність мітрального клапана повідомляли у випадках кардіоміопатії, пов’язаних з лікуванням клозапіном. Випадки недостатності мітрального клапана (виявлені на двомірній ехокардіографії (2D-Echo), про які повідомляли під час застосування клозапіну, були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Пацієнтам, у яких розвиваються міокардит або кардіоміопатія, індуковані застосуванням клозапіну, не слід повторно призначати лікування лікарським засобом Азапін.

Інфаркт міокарда

Є повідомлення про виникнення інфаркту міокарда, який міг бути летальним. Оцінка причин виникнення у більшості випадків була ускладнена раніше існуючим тяжким захворюванням серця.

Подовження інтервалу QT

Як і при застосуванні інших антипсихотичних лікарських засобів, рекомендується проявляти обережність при застосуванні лікарського засобу пацієнтам з відомими серцево-судинними захворюваннями або наявністю в сімейному анамнезі подовження інтервалу QT.

Як і при застосуванні інших антипсихотичних лікарських засобів, рекомендується проявляти обережність при призначенні клозапіну разом з лікарськими засобами, які, як відомо, збільшують інтервал QTc.

Цереброваскулярні небажані явища

Підвищення ризику виникнення цереброваскулярних небажаних явищ спостерігалося при застосуванні деяких антипсихотичних засобів. Механізм виникнення цих явищ невідомий. Азапін слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику розвитку інсульту.

Метаболічні порушення

Атипові антипсихотичні засоби, включаючи Азапін, асоціюються з метаболічними порушеннями, які можуть підвищити ризик виникнення серцево-судинних/ цереброваскулярних порушень. Ці явища можуть включати гіперглікемію, дисліпідемію, збільшення маси тіла.

Гіперглікемія

Були повідомлення про випадки цукрового діабету та тяжкої гіперглікемії, які іноді призводили до кетоацидозу або гіперосмолярної коми, навіть у пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету. Не було встановлено причинного зв'язку з клозапіном, хоча у більшості пацієнтів рівні глюкози в крові поверталися до норми після відміни Азапіну. Іноді повторне призначення лікарського засобу супроводжувалося рецидивом гіперглікемії. Дію Азапіну на метаболізм глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом, який був раніше, не досліджували. У пацієнтів, які застосовують Азапін та у яких розвивається гіперглікемія з такими симптомами, як полідипсія, поліурія, поліфагія або слабкість, слід розглядати можливість порушення толерантності до глюкози. Для пацієнтів із вираженою гіперглікемією, пов'язаною з лікуванням, слід розглянути можливість припинення застосування Азапіну. Пацієнтам з діагнозом цукровий діабет, які застосовують атипічні антипсихотичні засоби, слід ретельно контролювати рівень глюкози. Пацієнтам із факторами ризику виникнення цукрового діабету (такими як ожиріння, сімейний анамнез), які починають лікування антипсихотичними засобами, слід проводити тестування рівня глюкози у крові натще на початку лікування та періодично протягом лікування. Пацієнтам із симптомами гіперглікемії слід провести тестування рівня глюкози у крові натще.

Дисліпідемія

Небажані явища, пов'язані з показниками ліпідів, спостерігалися у пацієнтів, які отримували атипові антипсихотичні засоби, у тому числі Азапін. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг, включаючи оцінку ліпідів, на початку лікування та періодично протягом лікування.

Збільшення маси тіла

Збільшення маси тіла спостерігається у разі застосування лікарського засобу Азапін. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг маси тіла.

Під час лікування лікарським засобом Азапін слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів з епілепсією в анамнезі, оскільки було зареєстровано появу дозозалежних судом. У таких випадках необхідно зменшити дозу лікарського засобу і, якщо необхідно, розпочати протисудомне лікування.

Пацієнти з існуючими захворюваннями печінки стабільного перебігу можуть отримувати Азапін, але потребують регулярного дослідження показників функції печінки в процесі терапії. У пацієнтів, у яких під час лікування лікарським засобом Азапін розвиваються симптоми можливого *порушення функції печінки*, такі як нудота, блювання та/або анорексія, потрібно провести дослідження функціональних печінкових проб. У разі, якщо підвищення отриманих значень є клінічно значущим (більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН))

або якщо розвиваються симптоми жовтяниці, лікування лікарським засобом Азапін слід припинити. Лікування можна відновити тільки тоді, коли показники результатів функціональних печінкових проб повертаються до норми. У таких випадках після повторного застосування лікарського засобу Азапін слід ретельно контролювати печінкову функцію.

Азапін проявляє антихолінергічну активність, що може призвести до розвиту небажаних ефектів у всьому організмі. Ретельний моніторинг необхідний при наявності *збільшення передміхурової залози* та *вузькокутової глаукоми*. Імовірно через свої антихолінергічні властивості Азапін може призводити до *порушення перистальтики кишечнику* різного ступеня тяжкості: від *запору* до *кишкової непрохідності*, *калової пробки* та *паралітичної непрохідності кишечнику*. Рідко ці випадки можуть бути летальними. Особлива обережність необхідна щодо пацієнтів з наявністю в анамнезі захворювань товстої кишки або хірургічного втручання в нижній частині черевної порожнини, які отримують супутні лікарські засоби, що завідомо можуть стати причиною запору (особливо лікарські засоби з антихолінергічними властивостями, такі як деякі антипсихотичні препарати, антидепресанти та антипаркінсонічні засоби), оскільки такі лікарські засоби можуть погіршити ситуацію. Надзвичайно важливим є визначення та лікування запору.

Під час терапії лікарським засобом Азапін пацієнти можуть відчувати транзиторне *підвищення температури* тіла вище 38 °C з піком захворюванності у перші 3 тижні лікування. Це підвищення температури, як правило, доброякісне. Іноді це може бути пов’язано зі збільшенням або зменшенням АКН. Пацієнтів з підвищеною температурою тіла потрібно ретельно обстежити, щоб виключити можливість розвитку інфекції, яка лежить в основі цього явища, або можливість розвитку агранулоцитозу. У пацієнтів з високою температурою тіла слід розглядати можливість розвитку *злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС).* Якщо даний діагноз підтверджено, застосування лікарського засобу слід негайно припинити та вжити відповідних лікувальних заходів.

Під час лікування клозапіном рідко повідомляли про порушення толерантності до глюкози та/або розвиток чи загострення цукрового діабету. Механізм цього явища на даний час залишається невизначеним. Випадки розвитку тяжкої гіперглікемії, що супроводжувалася кетоацидозом або гіперосмолярною комою, були зареєстровані дуже рідко у пацієнтів з відсутністю в анамнезі гіперглікемії; деякі з цих випадків були летальними. Було встановлено, що припинення застосування клозапіну призводило, головним чином, до зниження порушеної толерантності до глюкози, а повторне призначення лікарського засобу призводило до повторної появи цього явища. Питання про припинення застосування клозапіну слід розглядати для пацієнтів, у яких активне лікування гіперглікемії лікарськими засобами було неефективним.

Оскільки застосування лікарського засобу Азапін може бути пов’язано з розвитком *тромбоемболії*, іммобілізації пацієнтів слід уникати. При застосуванні антипсихотичних засобів були зареєстровані випадки розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які отримували антипсихотичні лікарські засоби, часто виявляються набуті фактори ризику ВТЕ, всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ потрібно визначити до і під час лікування лікарським засобом Азапін та провести профілактичні заходи щодо цього.

Після раптового припинення застосування клозапіну були зареєстровані гострі реакції відміни

лікарського засобу, тому рекомендується поступова відміна лікарського засобу. Якщо є необхідність у раптовому припиненні застосування лікарського засобу (наприклад, через розвиток лейкопенії), за пацієнтом слід ретельно спостерігати щодо повторної появи психотичних симптомів та симптомів, пов'язаних з поновленням холінергічної активності, таких як профузне потовиділення, головний біль, нудота, блювання та діарея.

Застосування пацієнтам віком від 60 років

Розпочинати лікування пацієнтам літнього віку рекомендується з найнижчої дози лікарського засобу (12,5 мг один раз на добу у перший день лікування), потім дозу можна збільшувати до 25 мг на добу.

Лікування лікарським засобом Азапін може супроводжуватися появою ортостатичної гіпотензії; також були зареєстровані випадки тахікардії, яка може бути стійкою. Пацієнти віком від 60 років, особливо з ослабленою серцево-судинною системою, можуть бути більш сприйнятливими до цих ефектів.

Пацієнти літнього віку можуть бути також більш сприйнятливими до антихолінергічних ефектів лікарського засобу Азапін, таких як затримка сечі та запор.

Пацієнти віком від 60 років з деменцією

Встановлено, що пацієнти літнього віку з деменцією, які отримують лікування антипсихотичними лікарськими засобами, мають незначний підвищений ризик летального наслідку порівняно з тими пацієнтами, які не отримують лікування. Як фактори ризику у літературних джерелах наведено наявність серцевої аритмії, легеневі захворювання (наприклад пневмонія, з аспірацією або без неї). Наявних даних недостатньо, щоб дати надійну оцінку точної величини ризику; причина підвищеного ризику залишається на даний час невідомою.

Азапін не схвалений для лікування поведінкових розладів, пов'язаних із деменцією, у пацієнтів віком від 60 років.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Щодо клозапіну наявні лише обмежені клінічні дані про вплив препарату на вагітність. При застосуванні лікарського засобу вагітним слід дотримуватися обережності та призначати тільки у разі, коли очікувана користь від лікування перевищує потенційний ризик для плода.

Неонатальна експозиція антипсихотичних лікарських засобів (у тому числі лікарського засобу Азапін) протягом III триместру вагітності призводить до ризику розвитку небажаних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни лікарського засобу, які можуть варіювати за тяжкістю та тривалістю після пологів. Повідомляли про випадки збудження, артеріальної гіпертензії, артеріальної гіпотензії,

тремору, сонливості, розладів з боку дихання або розладів харчування. Таким чином, новонароджені повинні знаходитися під ретельним наглядом.

Годування груддю

Жінкам, які отримують лікування лікарським засобом Азапін, не слід годувати груддю.

Жінки репродуктивного віку

У результаті переходу з іншого нейролептика на Азапін можливе відновлення нормальної менструальної функції. Отже, жінки репродуктивного віку повинні користуватися відповідними контрацептивними засобами.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У зв'язку зі здатністю лікарського засобу Азапін виявляти седативний ефект і знижувати поріг пароксизмів пацієнтам слід уникати керування автомобілем або роботи з механічними пристроями, особливо у перші тижні лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дози лікарського засобу підбирати індивідуально. Для кожного пацієнта слід застосовувати мінімальну ефективну дозу.

Починати лікування лікарським засобом Азапін необхідно лише тоді, коли у пацієнта абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) ≥ 1500/мм^3 (1,5 × 10^9/л) і показники знаходяться у межах стандартизованого нормального діапазону значень.

Корекція дози показана пацієнтам, які також отримують лікарські засоби, що вступають у фармакодинамічну та фармакокінетичну взаємодію з лікарським засобом Азапін, такі як бензодіазепіни або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС).

Рекомендоване нижчезазначене дозування.

Стійка до терапії шизофренія

Початкова доза

У перший день призначати 12,5 мг ($^1/_2$ таблетки 25 мг) 1 або 2 рази, та 1 або 2 таблетки 25 мг на другий день. За умови доброї переносимості дозу можна збільшувати поступово на 25–50 мг/добу до досягнення дози 300 мг/добу протягом 2–3 тижнів. Після цього у разі необхідності добову дозу можна збільшити до 50–100 мг з інтервалами 2 рази на тиждень або, бажано, щотижнево.

Терапевтичний діапазон

У більшості пацієнтів настання антипсихотичного ефекту можна очікувати при дозі 300–450

мг/добу, яку слід застосовувати за кілька прийомів. У деяких пацієнтів адекватними можуть виявитися менші добові дози, у той час як інші можуть потребувати доз до 600 мг/добу.

Загальну добову дозу можна розділити на нерівні дози, найбільшу з них потрібно прийняти перед сном.

Максимальна доза

Для досягнення повного терапевтичного ефекту деяким пацієнтам можуть бути потрібні більш високі дози; у таких випадках доцільним є поступове збільшення дози (тобто приріст дози не повинен перевищувати 100 мг) до досягнення 900 мг/добу. Збільшення кількості небажаних реакцій (зокрема пароксизмів) можливе при дозах, що перевищують 450 мг/добу.

Підтримуюча доза

Після досягнення максимального терапевтичного ефекту стан багатьох пацієнтів можна ефективно підтримувати за допомогою більш низьких доз лікарського засобу. Для цього рекомендовано поступово зменшувати дозу лікарського засобу. Лікування слід проводити протягом не менше 6 місяців. Якщо добова доза лікарського засобу не перевищує 200 мг, може бути доцільним одноразове вечірнє застосування лікарського засобу.

Відміна терапії

У випадку запланованого припинення лікування лікарським засобом Азапін рекомендується поступове зниження дози протягом 1–2 тижнів. У разі необхідності різкої відміни лікарського засобу (наприклад, через лейкопенію) слід пильно спостерігати за пацієнтом через можливе загострення психотичної симптоматики або симптоматики, пов’язаної з холінергічним рикошет-ефектом (наприклад, посилене потовиділення, головний біль, нудота, блювання та діарея).

Відновлення терапії

Якщо після останнього прийому лікарського засобу Азапін минуло більше 2 днів, лікування слід відновлювати, починаючи з дози 12,5 мг ($^1/_2$ таблетки 25 мг) 1 або 2 рази в перший день. Якщо ця доза лікарського засобу переноситься добре, підвищення дози до досягнення терапевтичного ефекту можна здійснювати швидше, ніж рекомендується для початкового лікування. Однак якщо у пацієнта у початковому періоді лікування відзначалася зупинка дихання або серцевої діяльності, але потім дозу лікарського засобу вдалося успішно довести до терапевтичної, повторне підвищення дози слід здійснювати дуже обережно.

Перехід з попереднього лікування нейролептиками на терапію лікарським засобом Азапін

Як правило, Азапін не слід призначати у комбінації з іншими нейролептиками. Якщо лікування лікарським засобом Азапін необхідно розпочати пацієнту, який вже проходить лікування нейролептиками перорально, рекомендується, у разі можливості, спочатку припинити лікування іншим нейролептиком, поступово знижуючи дозу протягом 1 тижня. Лікування лікарським засобом Азапін може бути розпочато, як описано вище, не раніше ніж через 24 години після повного припинення застосування іншого нейролептика.

Ризик рецидиву суїцидальних спроб

Рекомендації з дозування та способу застосування такі ж, як і при лікуванні стійкої до терапії шизофренії.

Психотичні розлади протягом терапії хвороби Паркінсона

Початкова доза не повинна перевищувати 12,5 мг/добу ($^1/_2$ таблетки 25 мг), прийнята як разова доза ввечері. Подальші збільшення дози повинні бути на 12,5 мг, з максимальним збільшенням у 2 рази на тиждень до 50 мг – дози, яка не повинна бути досягнута до кінця 2 тижня. Загальну добову дозу слід приймати переважно одноразово ввечері.

Середня ефективна доза, як правило, становить від 25 мг до 37,5 мг/добу. Якщо лікування протягом принаймні одного тижня у дозі 50 мг/добу не забезпечує задовільної терапевтичної відповіді, дозу можна обережно збільшувати на 12,5 мг на тиждень.

Дозу 50 мг/добу слід перевищувати тільки у виняткових ситуаціях, а максимальна доза ніколи не повинна перевищувати 100 мг/добу.

Збільшення дози слід обмежити або припинити, якщо виникає ортостатична гіпотензія, надмірний седативний ефект або сплутаність свідомості. Артеріальний тиск необхідно контролювати протягом перших тижнів лікування.

Якщо повна ремісія психотичної симптоматики триває протягом принаймні 2 тижнів, можна збільшити дозу нейролептика, якщо збільшення базується на моторному статусі. Якщо цей підхід призводить до рецидиву психотичних симптомів, дозу Азапіну можна збільшити з приростами 12,5 мг/тиждень до максимальної дози 100 мг/добу, застосовуючи у вигляді разової дози або за 2 прийоми.

Завершення терапії

Рекомендується поступове зниження дози на 12,5 мг принаймні за 1 тиждень (краще – за 2 тижні). Лікування слід негайно припинити при виникненні нейтропенії або агранулоцитозу. В цій ситуації необхідний ретельний психічний контроль за пацієнтом, оскільки симптоми можуть швидко відновитися.

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендується починати лікування з особливо низької дози лікарського засобу (у перший день – 12,5 мг одноразово) з подальшим підвищенням дози не більше ніж на 25 мг на добу.

Застосування пацієнтам із серцево-судинними порушеннями

Рекомендується починати лікування з низької дози лікарського засобу (у перший день – 12,5 мг 1 раз на добу) з подальшим повільним та невеликим підвищенням дози.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю

Для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю початкова доза лікарського засобу повинна становити у перший день – 12,5 мг 1 раз на добу з подальшим повільним та невеликим підвищенням дози.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю

Пацієнтам з печінковою недостатністю слід застосовувати лікарський засіб з обережністю та

здійснювати регулярний моніторинг показників функції печінки.

Діти.

Безпека та ефективність лікування дітей лікарським засобом Азапін не встановлені, тому лікарський засіб не слід призначати дітям.

Передозування.

Відомо, що у разі гострого навмисного або випадкового передозування лікарським засобом Азапін летальність становить приблизно 12 %. Більшість летальних випадків були зумовлені серцевою недостатністю або аспіраційною пневмонією і виникли після застосування доз лікарського засобу, що перевищують 2000 мг. Були повідомлення про пацієнтів, які одужали після передозування, спричиненого застосуванням понад 10000 мг. Однак у декількох дорослих пацієнтів, переважно у тих, хто раніше не застосовував Азапін, застосування лікарського засобу всього лише в дозі 400 мг призвело до розвитку коматозних станів, що загрожували життю, і в одному випадку – до летального наслідку. У дітей молодшого віку прийом 50–200 мг призводив до вираженого седативного ефекту або коми, але без летального наслідку.

Симптоми: сонливість, летаргія, кома, арефлексія, сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, делірій, екстрапірамідні симптоми, підвищення рефлексів, судоми; підвищене слиновиділення, розширення зіниці, нечіткість зору; коливання температури; артеріальна гіпотензія, колапс, тахікардія, аритмія; аспіраційна пневмонія, задишка, пригнічення або порушення дихання.

Лікування. Специфічний антидот невідомий. Показані такі неспецифічні заходи: негайне та повторне промивання шлунка та/або подальше введення активованого вугілля протягом 6 годин після застосування лікарського засобу; кардіореспіраторна інтенсивна терапія (ЕКГ, постійний моніторинг); постійний контроль електролітів та кислотно-лужної рівноваги. Перитонеальний діаліз та гемодіаліз навряд чи будуть ефективними. Застосування епінефрину слід уникати при лікуванні артеріальної гіпотензії через можливість розвитку ефекту «зворотного епінефрину».

При антихолінергічному ефекті застосовувати парасимпатоміметичні агенти фізостигміну (проникає через гематоенцефалічний бар'єр), піридостигмін або неостигмін.

При аритмії застосовувати лікарські засоби калію, бікарбонат калію або дигіталіс залежно від симптомів; хінідин або прокаїнамід протипоказані.

При артеріальній гіпотензії проводити інфузію альбуміну або плазмозамінників. Допамін або ангіотензин є найбільш ефективними стимуляторами. Адреналін та інші бета-симпато-міметики протипоказані (можливе збільшення вазодилатації).

У разі судом застосовувати діазепам внутрішньовенно або фенітоїн внутрішньовенно повільно. Барбітурати тривалої дії протипоказані.

Через можливість розвитку затримки реакцій за пацієнтом слід спостерігати протягом

щонайменше 5 днів.

Побічні реакції.

Здебільшого профіль небажаних явищ при застосуванні клозапіну є передбачуваним завдяки його фармакологічним властивостям. Важливим винятком є здатність лікарського засобу спричиняти розвиток агранулоцитозу. Через цей ризик призначення лікарського засобу обмежується застосуванням для лікування шизофренії, резистентної до лікування іншими лікарськими засобами, та психозу, що спостерігається в ході терапії хвороби Паркінсона, у разі, якщо стандартне лікування виявилося неефективним. Хоча моніторинг за показниками крові є важливою частиною спостереження за пацієнтами, які отримують клозапін, лікар повинен знати про інші рідкісні, але серйозні небажані реакції, що можуть бути діагностовані на ранніх стадіях розвитку тільки шляхом ретельного спостереження за пацієнтом та опитування пацієнта, з метою запобігання захворюваності та летальності.

З боку системи крові та лімфатичної системи: зниження загальної кількості лейкоцитів, нейтропенія, еозинофілія, лейкоцитоз; агранулоцитоз; анемія, лімфопенія; тромбоцитопенія, тромбоцитоз.

Гранулоцитопенія та/або агранулоцитоз є можливими ускладненнями терапії Азапіном. Хоча агранулоцитоз у більшості випадків минає після відміни лікування, він може призвести до сепсису та виявитися летальним. Для попередження розвитку агранулоцитозу, небезпечного для життя, необхідно швидко відмінити прийом Азапіну. Для того потрібно регулярно контролювати АКН (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку обміну речовин: збільшення маси тіла, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет, навіть у тих пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету, тяжка гіперглікемія, кетоацидоз, гіперосмолярна кома, навіть у тих пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету; гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія.

Під час лікування клозапіном зрідка повідомляли про порушення толерантності до глюкози та/або розвиток чи загострення цукрового діабету. Дуже рідко у пацієнтів, які раніше в анамнезі не мали гіперглікемії та які отримували лікування лікарським засобом Азапін, були зареєстровані випадки тяжкої гіперглікемії, що іноді призводила до розвитку кетоацидозу/гіперосмолярної коми. Рівні глюкози поверталися до норми у більшості пацієнтів після припинення лікування Азапіном; при повторному призначенні лікарського засобу іноді гіперглікемія спостерігалася знову. Хоча більшість пацієнтів мали фактори ризику розвитку інсулін-незалежного цукрового діабету, випадки гіперглікемії також були зареєстровані у пацієнтів, у яких про фактори ризику нічого не було відомо.

З боку психіки: дизартрія, дисфемія, занепокоєння, збудження.

З боку нервової системи: сонливість та седативний ефект, запаморочення; нечіткість зору, головний біль, тремор, ригідність м’язів, акатизія, екстрапірамідні симптоми, епілептичні напади, судоми, міоклонічні посмикування; сплутаність свідомості, делірій; пізня дискінезія, обсесивно-компульсивні симптоми.

Азапін може спричиняти зміни показників ЕЕГ, включаючи комплекси спайків та хвиль.

Лікарський засіб знижує судомний поріг залежно від дози та може спричинити міоклонічні судоми або генералізовані напади. З більшою вірогідністю ці симптоми розвиваються при швидкому збільшенні дози та у пацієнтів з епілепсією, яка була раніше. В таких випадках необхідно зменшити дозу та у разі необхідності призначити протисудомну терапію. Слід уникати призначення карбамазепіну через його потенціал пригнічувати функцію кісткового мозку. Були повідомлення про виникнення судом з летальним наслідком. При призначенні інших протисудомних лікарських засобів слід розглянути можливість фармакокінетичної взаємодії. Рідко у пацієнтів, які отримують лікування лікарським засобом Азапін, можливий делірій.

Дуже рідко повідомляли про появу пізньої дискінезії у пацієнтів, які отримували лікування Азапіном разом з іншими нейролептиками. При прийомі Азапіну покращувалися симптоми пізньої дискінезії, що розвивалися на тлі прийому інших нейролептиків.

З боку органів зору: затьмарення зору.

З боку серця: тахікардія; зміни на ЕКГ; кардіоміопатія, зупинка серця; фібриляція передсердь, недостатність мітрального клапана, пов'язана з кардіоміопатією.

Можливі тахікардія та ортостатична гіпотензія з/без синкопе, особливо у перші тижні лікування. Поширеність і тяжкість артеріальної гіпотензії залежать від швидкості та величини титрування дози лікарського засобу. Повідомляли про випадки циркуляторного колапсу як результат тяжкої артеріальної гіпотензії, що була пов'язана, зокрема, зі стрімким титруванням дози лікарського засобу, з можливими серйозними наслідками зупинки серця або дихання.

У незначної кількості пацієнтів, які отримували лікування клозапіном, спостерігалися зміни показників ЕКГ, схожі на зміни, що спостерігалися при застосуванні інших антипсихотичних лікарських засобів, у тому числі пригнічення сегменту S-T та згладжування або інверсія Т-хвилі, які поверталися до норми після припинення застосування лікарського засобу. Клінічне значення цих змін залишається неясним. Однак, такі порушення були виявлені у пацієнтів з міокардитом, що слід взяти до уваги.

Були отримані окремі повідомлення про аритмію, перикардит/перикардіальний випіт та міокардит, які іноді були летальними.

У більшості випадків міокардит спостерігався протягом перших 2-х місяців від початку лікування клозапіном.

Кардіоміопатія, в цілому, розвивалася в ході лікування пізніше.

Одночасно з деякими випадками міокардиту (близько 14 %) та перикардиту/перикардіального випоту були зареєстровані випадки еозинофілії; проте на даний час залишається невідомим, чи є еозинофілія надійним провісником розвитку кардиту.

Ознаки та симптоми міокардиту або кардіоміопатії включають стійку тахікардію у стані спокою, відчуття серцебиття, аритмію, біль у грудній клітці та інші ознаки і симптоми серцевої недостатності (наприклад нез'ясована втомлюваність, задишка, тахіпное) або симптоми, що імітують інфаркт міокарда. Інші симптоми, що можуть бути присутніми на додаток до вищевказаних симптомів, включають грипоподібні симптоми.

Випадки раптово нез'ясованого летального нслідку, як відомо, виникають у психічно хворих пацієнтів, які отримують звичайні антипсихотичні лікарські засоби, а також у психіатричних пацієнтів, які не отримують лікування. Такі випадки летального наслідку виникали у пацієнтів, які отримували лікування клозапіном, дуже рідко.

У дуже рідкісних випадках були зареєстровані явища шлуночкової тахікардії та подовження інтервалу QT, що можуть бути пов'язані зі шлуночковою тахікардією типу «пірует», хоча переконливий причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу не виявлений.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія або гіпотензія, синкопе, тромбоемболія, венозна тромбоемболія.

З боку дихальної системи: аспірація їжі (потрапляння в дихальні шляхи), пневмонія та інфекції нижнього відділу дихальних шляхів, які можуть бути летальними; пригнічення або зупинка дихання з або без циркуляторного колапсу.

З боку травної системи: запор, гіперсалівація; нудота, блювання, анорексія, сухість у роті; дисфагія; збільшення слинної залози, непрохідність кишечнику, паралітична кишкова непрохідність, затримка калу.

Аспірація їжі може виникнути у пацієнтів з дисфагією або внаслідок гострого передозування лікарським засобом.

З боку печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози: підвищення печінкових ферментів; гепатит, холестатична жовтяниця, панкреатит; фульмінантний некроз печінки.

У разі, якщо розвивається жовтяниця, застосування лікарського засобу Азапін слід припинити. У рідкісних випадках повідомляли про розвиток гострого панкреатиту.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні реакції.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нетримання сечі, затримка сечі; інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи: пріапізм.

Загальні порушення: стомленість, підвищення температури тіла, доброякісна гіпертермія, порушення регуляції потовиділення та температури тіла, злоякісний нейролептичний синдром; раптовий летальний наслідок з нез'ясованих причин, реакції гіперчутливості.

Випадки злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували клозапін або у вигляді монотерапії, або в комбінації з лікарськими засобами літію чи іншими активними речовинами, що впливають на функції ЦНС.

Повідомляли про випадки розвитку гострих реакцій відміни лікарського засобу.

Лабораторні показники: підвищення рівня креатинфосфокінази.

Захворювання у період вагітності, у післяпологовий та перинатальний періоди: синдром відміни лікарського засобу у новонароджених.

Також повідомляли про виникнення нижчезазначених небажаних реакцій:

З боку імунної системи: набряк Квінке, лейкоцитокластичний васкуліт.

З боку нервової системи: холінергічний синдром (після раптової відміни лікарського засобу); зміни ЕЕГ, плевротонус.

З боку серця: інфаркт міокарда, що може призводити до летального наслідку; стенокардія.

З боку дихальної системи: закладеність носа.

З боку травної системи: діарея; дискомфорт у животі/печія/диспепсія.

З боку м'язової системи: м'язові спазми; м'язова слабкість; міальгія; системний червоний вовчак.

З боку печінки, жовчовивідних шляхів: печінковий стеатоз; печінковий некроз; гепатотоксичність; гепатофіброз; цироз печінки; порушення функцій печінки, включаючи гепатоцелюлярні, холестатичні або змішані ураження печінки, печінкова недостатність, яка може бути летальною, та потребує трансплантації печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: порушення пігментації.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нічний енурез; ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: ретроградна еяколяція.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua