

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АЗАПІН
(AZAPIN)

Склад:

діюча речовина: clozapine;

1 таблетка містить клозапіну 25 мг або 100 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні засоби. Код АТС N05A H02.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Шизофренія при резистентності до терапії «класичними» нейролептиками або їх непереносимості.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до клозапіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- токсична або ідіосинкразична гранулоцитопенія або агранулоцитоз в анамнезі (за винятком розвитку гранулоцитопенії або агранулоцитозу внаслідок раніше застосованої хіміотерапії);
- порушення функції кісткового мозку;
- епілепсія, рефрактерна до адекватної терапії;
- алкогольний або інші токсичні психози, лікарські інтоксикації, коматозні стани;
- судинний колапс і/або пригнічення ЦНС будь-якої етіології;
- тяжкі захворювання нирок або серця;
- активні захворювання печінки, що супроводжуються нудотою, анорексією або жовтяницею, прогресуючі захворювання печінки, печінкова недостатність;
- паралічна непрохідність кишок.

Спосіб застосування та дози.

Дози препарату підбирають індивідуально. Кожному пацієнту слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. У пацієнтів, які отримують лікарські засоби, які взаємодіють з Азапіном (такі як бензодіазепіни або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну), необхідно провести зміни у його дозуванні. Для застосування всередину рекомендується таке дозування:

Початковий етап лікування. У перший день клозапін призначають по 12,5 мг 1 або 2 рази на добу; на другий день – 25 мг або 50 мг клозапіну. У подальшому, за умов доброї переносимості, дозу препарату можна повільно підвищувати на 25-50 мг таким чином, щоб протягом 2-3 тижнів досягти добової дози 300 мг. Потім, при необхідності, добову дозу можна підвищувати і далі, на 50-100 мг кожні 3-4 дні або краще кожні 7 днів.

Терапевтичний діапазон доз. У більшості хворих настання антипсихотичної дії препарату можна очікувати при застосуванні добової дози Азапіну 300-450 мг (за кілька прийомів). У деяких хворих ефективними можуть виявитися менші дози, іншим можуть знадобитися дози до 600 мг на добу. Добову дозу можна поділити на окремі прийоми нерівномірно, призначаючи більшу її частину перед сном.

Максимальна доза. Для досягнення повного терапевтичного ефекту деяким хворим необхідне призначення більш високих доз препарату. У такому випадку доцільним є поступове зростання дози

(кожного разу не більше ніж на 100 мг) до досягнення 900 мг на добу. Слід брати до уваги можливість більш частого розвитку побічних дій (зокрема, поява судом) при застосуванні доз препарату, що перевищують 450 мг на добу.

Підтримуюча доза. Після досягнення максимального терапевтичного ефекту у багатьох хворих є можливість перейти на застосування підтримуючих доз. Знижувати дозу препарату слід повільно і поступово. Підтримуюче лікування триває не менше 6 місяців. Якщо добова доза препарату не перевищує 200 мг, можна перейти на одноразове вечірнє застосування препарату.

Припинення терапії. У випадку запланованого припинення лікування Азапіном рекомендується поступове, протягом 1-2 тижнів, зниження дози. При необхідності раптової відміни препарату (наприклад, у випадку лейкопенії) слід встановити ретельний нагляд за хворим через можливе загострення психотичної симптоматики.

Відновлення лікування. Якщо після останнього застосування Азапіну минуло більше 2 днів, лікування слід відновлювати, починаючи з дози клозапіну 12,5 мг, яку рекомендується застосовувати один або два рази протягом першої доби. Якщо ця доза препарату переноситься добре, то в подальшому підвищення дози до досягнення терапевтичного ефекту можна здійснювати швидше, ніж це рекомендовано для початкового лікування. Однак якщо у хворого у початковий період лікування відзначалися зупинка дихання або серцевої діяльності, але потім дозу препарату вдалося успішно довести до терапевтичної, підвищення дози при повторному призначенні препарату слід здійснювати з особливою обережністю.

Побічні реакції.

Потенційно серйозними побічними реакціями, що властиві клозапіну – активній сполучі Азапіну, є гранулоцитопенія і агранулоцитоз, частота виникнення яких становить відповідно 3 % та 0,7 %. У зв'язку з цим Азапін застосовують тільки тим хворим, які є резистентними до лікування іншими препаратами та у яких можливо регулярно контролювати склад периферичної крові.

Гематологічні. Лікування Азапіном супроводжується підвищеним ризиком розвитку гранулоцитопенії та агранулоцитозу. Хоча відміна препарату, як правило, призводить до зворотного розвитку цих ускладнень, агранулоцитоз може привести до сепсису та летального кінця. У більшості випадків (приблизно 85 %) ці ускладнення розвиваються протягом перших 18 тижнів терапії. Оскільки для попередження розвитку небезпечного для життя агранулоцитозу необхідна негайна відміна препарату, контроль за числом лейкоцитів у крові (як указано у розділі «*Особливі заходи безпеки*») є обов'язковим.

Існує можливість розвитку лейкоцитозу та/або еозинофілії неясного генезу, особливо у перші тижні лікування. Дуже рідко Азапін може спричиняти тромбоцитопенію. У хворих, які застосовують клозапін, описані окремі випадки лейкемії різних типів. Однак доказів щодо наявності причинного зв'язку між застосуванням препарату та розвитком лейкемії немає. Частота випадків лейкемії на фоні лікування клозапіном є у діапазоні розповсюдженості цього стану у популяції в цілому.

З боку центральної нервової системи. Відчуття втоми, сонливість і седативний ефект – найбільш розповсюджені побічні явища. Можуть також виникати запаморочення або головні болі.

Клозапін може зумовлювати зміни на ЕЕГ, у тому числі «спайк-хвилі» і комплекси хвиль. Препарат дозозалежно знижує поріг судомної готовності і може спричиняти міоклонічні скорочення м'язів або генералізовані судомні напади. У такому випадку необхідно зменшити дозу Азапіну і при необхідності призначити протисудомну терапію. Призначення карбамазепіну слід уникати через його можливий пригнічуючий вплив на функцію кісткового мозку. Необхідно також пам'ятати про можливість фармакокінетичної взаємодії клозапіну з іншими протисудомними препаратами. Відзначено, що вальпроева кислота спричиняє лише незначне підвищення концентрації клозапіну в крові і добре переноситься більшістю хворих при сумісному призначенні з Азапіном.

У поодиноких випадках Азапін може спричиняти сплутаність свідомості, неспокій, збудження і делірій.

Можуть розвинути екстрапірамідні симптоми, однак вони виражені слабше і виникають рідше, ніж при лікуванні класичними нейролептиками. Повідомлялось про такі явища як м'язова ригідність, тремор і

аказія, однак гостра дистонія як побічна дія Азапіну не описана.

Повідомлялося про дуже поодинокі випадки розвитку пізньої дискінезії у хворих, які отримували клозапін. Однак у таких випадках одночасно застосовувались інші антипсихотичні препарати, тому причинний зв'язок цього ускладнення із застосуванням клозапіну не можна встановити. При призначенні клозапіну пацієнтам, у яких на фоні застосування інших нейролептиків розвивалась пізня дискінезія, відзначали покращення.

У хворих, які застосовували як один клозапін, так і його комбінацію з препаратами літію або іншими препаратами, що діють на ЦНС, описані випадки злоякісного нейролептичного синдрому.

З боку вегетативної нервової системи. Описані сухість у роті, порушення гостроти зору, потовиділення і терморегуляції. Відносно частою, хоча і несподіваною з фармакологічної точки зору, побічною дією є посилене слиновиділення.

З боку серцево-судинної системи. Можуть відзначатися, особливо протягом перших тижнів лікування, тахікардія і ортостатична гіпотензія, що супроводжується або не супроводжується непритомністю. Рідше може розвинути артеріальна гіпертензія. Описані рідкі випадки тяжкого судинного колапсу. Можливі зміни на ЕКГ. Описані поодинокі випадки серцевих аритмій, перикардиту, а також поодинокі випадки міокардиту (з еозинofilією або без неї), що призвели у деяких хворих до летального кінця. Тому у випадку, коли у хворих, що застосовують Азапін, розвиваються неспецифічні зміни з боку серця, необхідно враховувати можливість міокардиту. При підтвердженні цього діагнозу Азапін необхідно відмінити. Описані поодинокі випадки розвитку тромбоемболій.

З боку дихальної системи. В окремих випадках виникало пригнічення або зупинка дихання, що супроводжувалося або не супроводжувалося судинним колапсом.

Іноді у хворих з порушеннями ковтання або внаслідок гострого передозування препарату може виникати аспірація вмісту шлунка.

З боку шлунково-кишкового тракту. Можуть спостерігатися нудота, блювання, запор і дуже рідко – кишкова непрохідність.

Описані транзиторні підвищення активності печінкових ферментів і у поодиноких випадках – гепатит та холестатична жовтяниця. Відомі дуже поодинокі випадки розвитку фульмінантного некрозу печінки. У випадку розвитку жовтяниці Азапін необхідно відмінити.

Рідко на фоні лікування азапіном може відзначатися розвиток дисфагії, яка є можливою причиною аспірації.

Відомі поодинокі випадки розвитку гострого панкреатиту.

З боку сечостатевої системи. Є повідомлення щодо розвитку нетримання сечі, затримки сечі, а також про кілька випадків пріапізму. У зв'язку з терапією клозапіном повідомлялося про окремі випадки гострого інтерстиціального нефриту.

Інші. Може розвинути доброякісна гіпертермія, особливо у перші тижні лікування. Є окремі повідомлення про шкірні реакції. Описані поодинокі випадки виникнення гіперглікемії. Рідко відзначали підвищення рівня креатинфосфокінази. У деяких хворих при тривалому лікуванні спостерігали значне збільшення маси тіла.

Передозування.

Симптоми. Сонливість, летаргія, арефлексія, кома, сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, делірії, екстрапірамідні симптоми, посилення рефлексів, судоми; посилене слиновиділення, розширення зіниць, нечіткість зору, коливання температури тіла; гіпотензія, колапс, тахікардія, аритмії; аспіраційна пневмонія, задишка, пригнічення або зупинка дихання.

Лікування. У перші 6 годин після застосування препарату — промивання шлунка та/або введення активованого вугілля, (перитонеальний діаліз і гемодіаліз, як правило, неефективні). Симптоматична терапія при безперервному моніторингу (контролі) функцій серцево-судинної системи, підтримці дихання, контролі за електролітами та кислотно-лужною рівновагою. Для лікування артеріальної гіпотензії не рекомендується застосовувати адреналін через небезпеку розвитку парадоксального ефекту. Через можливість розвитку відстрочених реакцій ретельне медичне спостереження слід проводити протягом щонайменше 5 діб.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

При дослідженні репродуктивності у тварин будь-яких ознак порушень фертильності або негативного впливу клозапіну на плід виявлено не було. Однак безпека застосування Азапіну вагітним жінкам не встановлена, тому препарат призначають вагітним лише у тому випадку, якщо очікуваний ефект лікування чітко перевищує можливий ризик.

Дослідження, проведені на тваринах, дають змогу припустити, що клозапін виводиться з грудним молоком; тому матері, які отримують Азапін, не повинні годувати груддю.

Діти.

Безпечність і ефективність Азапіну у дітей не встановлені.

Особливі заходи безпеки.

У зв'язку з тим, що Азапін може зумовлювати агранулоцитоз, обов'язковою умовою є дотримання нижченаведених застережних заходів.

Одночасно з Азапіном не застосовують лікарські засоби, які виражено пригнічують функцію кісткового мозку. Крім того, слід уникати одночасного застосування антипсихотичних препаратів тривалої дії у формі депо, які у зв'язку зі своїм потенційним мієлосупресивним впливом не можуть бути швидко виведені з організму за необхідних обставин (наприклад, при виникненні гранулоцитопенії).

Пацієнтам, які мають в анамнезі первинне захворювання кісткового мозку, Азапін можна призначати лише в тому випадку, коли очікуваний ефект терапії перевищує ризик розвитку небажаних реакцій. Таких пацієнтів перед початком лікування Азапіном має ретельно обстежити гематолог.

Особливу увагу слід приділяти хворим, які мають низьке число лейкоцитів внаслідок доброякісної етнічної нейтропенії. Лікування азапіном у таких випадках може бути розпочате після отримання згоди гематолога.

Регулярний контроль кількості лейкоцитів і абсолютного числа нейтрофілів. За 10 днів до початку лікування Азапіном слід визначити число лейкоцитів та лейкоцитарну формулу, щоб пересвідчитися у тому, що препарат будуть отримувати лише хворі з нормальними показниками (число лейкоцитів $>$ або $= 3\,500/\text{мм}^3$ та абсолютне число нейтрофілів $>$ або $= 2\,000/\text{мм}^3$). Після початку терапії Азапіном число лейкоцитів і при можливості абсолютне число нейтрофілів слід контролювати щотижня протягом 18 тижнів, у наступному — не рідше одного разу на місяць протягом усього терміну застосування препарату, і через 1 місяць після повної відміни Азапіну. Лікар має постійно нагадувати хворому про необхідність термінового звертання при виникненні будь-якої інфекції, підвищенні температури тіла, болях у горлі або інших грипоподібних симптомах. У випадку виникнення будь-яких симптомів інфекції слід негайно визначити лейкоцитарну формулу крові.

У випадку, якщо в перші 18 тижнів лікування Азапіном число лейкоцитів знижується до $3\,500 - 3\,000/\text{мм}^3$ і/або абсолютне число нейтрофілів знижується до $2\,000 - 1\,500/\text{мм}^3$, контроль цих показників слід проводити щонайменше 2 рази на тиждень. Після 18 тижнів терапії Азапіном гематологічний контроль з частотою мінімум 2 рази на тиждень є необхідним у тому випадку, коли число лейкоцитів знижується до $3\,000 - 2\,500/\text{мм}^3$ і/або абсолютне число нейтрофілів — до $1\,500 - 1\,000/\text{мм}^3$.

Крім того, якщо у будь-який період терапії Азапіном відзначається істотне зниження числа лейкоцитів порівняно з початковим рівнем, слід провести повторне визначення числа лейкоцитів і лейкоцитарної формули. Зниження числа лейкоцитів вважають «істотним» при його одноразовому зменшенні до $3\,000/\text{мм}^3$ і нижче або у випадку сумарного зменшення на $3\,000/\text{мм}^3$ або більше протягом трьох тижнів.

При зниженні числа лейкоцитів у перші 18 тижнів терапії азапіном до $< 3\,000/\text{мм}^3$ і/або абсолютного числа нейтрофілів до $< 1\,500/\text{мм}^3$, а у період після 18 тижнів терапії Азапіном — відповідно до $< 2\,500/\text{мм}^3$ і/або до $< 1\,000/\text{мм}^3$, препарат слід негайно відмінити. У таких випадках необхідним є щоденне дослідження числа лейкоцитів і лейкоцитарної формули і ретельний нагляд за хворими щодо виникнення у них грипоподібних симптомів або інших ознак, що вказують на наявність інфекції.

Гематологічний контроль проводиться до повної нормалізації гематологічних показників.

Якщо після відміни Азапіну спостерігається подальше зниження числа лейкоцитів нижче $2\ 000/\text{мм}^3$ і/або абсолютного числа нейтрофілів нижче $1\ 000/\text{мм}^3$, лікування цього стану слід проводити під керівництвом досвідченого гематолога. При можливості хворого слід перевести до спеціалізованого гематологічного відділення, де його можна розмістити в окремий бокс і можна призначити введення гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора або гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора.

Терапію колонієстимулюючим фактором рекомендується припинити після збільшення числа нейтрофілів до рівня, що перевищує $1\ 000/\text{мм}^3$.

Хворим, яким Азапін був відмінений через лейкопенії і/або нейтропенії, не можна призначати його повторно.

Для підтвердження значень гематологічних показників рекомендується проводити наступного дня повторний аналіз крові, однак Азапін слід відмінити вже після отримання першого аналізу.

Переривання терапії у зв'язку з негематологічними причинами. Тим пацієнтам, у яких терапія Азапіном, що тривала понад 18 тижнів, була перервана на строк більше 3 днів (але менше 4 тижнів), показаний щотижневий контроль числа лейкоцитів і при можливості нейтрофілів у крові протягом додаткових 6 тижнів. Якщо при цьому гематологічних змін не відзначається, подальший контроль гематологічних показників може здійснюватися не частіше, ніж один раз у 4 тижні. Якщо ж терапію Азапіном припинили на 4 тижні або більше, у наступні 18 тижнів лікування необхідно проводити щотижневий гематологічний контроль.

Особливості застосування.

У випадку розвитку еозинофілії відмінити Азапін рекомендується тоді, коли число еозинофілів перевищує $3\ 000/\text{мм}^3$, а відновлювати лікування можна лише після зниження числа еозинофілів менше $1\ 000/\text{мм}^3$.

У випадку розвитку тромбоцитопенії рекомендується відмінити Азапін, якщо число тромбоцитів знижується менше $50\ 000/\text{мм}^3$.

На фоні прийому Азапіну може розвинути ортостатична гіпотензія, що супроводжується або не супроводжується непритомністю. У поодиноких випадках (приблизно у одного з 3 000 хворих, які отримують клозапін) можливий розвиток тяжкого колапсу, який може супроводжуватися зупинкою серця і/або дихання.

Ймовірність розвитку таких ускладнень вища під час первинного підбору дози препарату, коли її збільшують надто швидко. Надзвичайно рідко ці ускладнення розвивались навіть після першого застосування препарату. У зв'язку з цим на початку лікування Азапіном необхідним є уважний медичний нагляд за хворими.

У хворих із судомами в анамнезі, при наявності серцево-судинних захворювань або захворювань нирок доза клозапіну, що призначається в перший день, має становити 12,5 мг один раз на добу; подальше збільшення дози слід проводити повільно, малими «кроками». (*Примітка: тяжкі серцево-судинні захворювання і захворювання нирок є протипоказаннями до призначення Азапіну.*)

Хворі із супутніми захворюваннями печінки стабільного перебігу можуть отримувати Азапін, однак потребують регулярного дослідження показників функції печінки у процесі терапії. У тому випадку, коли під час лікування азапіном розвиваються симптоми, які можуть вказувати на порушення функції печінки (такі як нудота, блювання і/або анорексія), слід негайно провести аналіз печінкових проб. У випадку клінічно значущого збільшення цих показників або появи симптомів жовтяниці лікування Азапіном слід припинити. Відновлювати лікування можна лише за умов нормалізації показників функції печінки. Після відновлення лікування необхідно продовжувати регулярно контролювати показники функції печінки.

Азапін має антихолінергічну активність, у зв'язку з чим ретельний нагляд показаний пацієнтам зі збільшенням передміхурової залози і закритокутовою глаукомою.

Під час терапії Азапіном можливе тимчасове підвищення температури тіла до $38\text{ }^\circ\text{C}$ і вище, причому частота цього явища найвища протягом перших 3 тижнів лікування. Це підвищення температури має,

як правило, доброякісний характер. Іноді воно може супроводжуватися збільшенням або зменшенням числа лейкоцитів у крові. Хворих з високою температурою необхідно ретельно обстежити з метою виключення наявності інфекційного захворювання або розвитку агранулоцитозу. При наявності гіпертермії слід пам'ятати про можливість розвитку злоякісного нейролептичного синдрому.

Оскільки Азапін може спричиняти седативний ефект і збільшення маси тіла, що підвищує ризик розвитку тромбоемболії, слід уникати іммобілізації хворих.

Пацієнти літнього віку (старше 65 років). В таких випадках рекомендується розпочинати лікування з особливо низької дози клозапіну (у перший день – 12,5 мг одноразово), а для наступного підвищення обмежитися дозою, що становить 25 мг на добу.

Застереження. Азапін може спричиняти агранулоцитоз. Його слід застосовувати тільки хворим на шизофренію:

- які не реагують на лікування «класичними» нейролептиками або не переносять їх;
- у яких до лікування показники білої крові були нормальними (число лейкоцитів $>$ або $= 3\,500$ в мм^3 , нормальна лейкоцитарна формула);
- у яких є можливість регулярно визначати число лейкоцитів і бажано абсолютне число нейтрофілів (щотижня протягом перших 18 тижнів, у подальшому – не рідше одного разу на місяць протягом всього курсу лікування і через один місяць після завершення лікування).

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

У зв'язку зі здатністю Азапіну здійснювати седативний вплив і знижувати поріг судомної готовності, хворим слід уникати керування автомобілем і роботи з машинами та механізмами, особливо у перші тижні лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасно з Азапіном не можна застосовувати препарати, які істотно пригнічують функцію кісткового мозку.

Азапін може посилювати центральну дію алкоголю, інгібіторів МАО і препаратів, що пригнічують ЦНС (таких як засоби для наркозу, антигістамінні препарати та бензодіазепіни).

Особливої обережності рекомендується дотримуватися у випадках, коли лікування Азапіном починають проводити хворим, які отримують (або нещодавно отримували) бензодіазепіни або будь-які інші психотропні препарати, оскільки при цьому підвищується ризик розвитку колапсу, який у поодиноких випадках може бути тяжким і призводити до зупинки серця і/або дихання.

Через можливість адитивної дії слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препаратів, що мають антихолінергічний, гіпотензивний ефекти, а також препаратів, що пригнічують дихання.

Оскільки клозапін значною мірою зв'язується з білками плазми, призначення азапіну хворому, який застосовує будь-який інший препарат, що характеризується високим зв'язуванням з білками (наприклад, варфарин), може призводити до збільшення концентрації цього препарату в крові і у результаті – до виникнення характерних для нього побічних реакцій. І навпаки, при застосуванні препаратів, що значною мірою зв'язуються з білками плазми, у результаті витіснення клозапіну зі зв'язку з білками можуть розвинути притаманні йому побічні ефекти.

Оскільки метаболізм клозапіну опосередкований головним чином цитохромом P₄₅₀ 1A2 і, можливо, меншою мірою цитохромом P₄₅₀ 2D6, одночасне застосування препаратів, що мають спорідненість з одним або обома ферментами, може призвести до збільшення концентрації в плазмі клозапіну і/або супутнього препарату. Однак при одночасному застосуванні з клозапіном трициклічних антидепресантів, фенотіазинів і антиаритмічних засобів І С класу, що характеризуються зв'язуванням з цитохромом P₄₅₀ 2D6, клінічно значущих взаємодій до сьогодні не відзначено. Проте теоретично можливо, що клозапін може збільшувати концентрації цих препаратів у плазмі, у зв'язку з чим не виключено, що їх у таких випадках слід застосовувати у менших дозах, ніж зазвичай рекомендується.

Застосування циметидину або еритроміцину одночасно з високими дозами клозапіну призводило до збільшення концентрацій клозапіну в плазмі і розвитку побічних реакцій.

Повідомляли про підвищення рівня клозапіну в сироватці крові хворих, які отримували клозапін разом з флувоксаміном (до 10 разів) або з іншими селективними інгібіторами зворотного захвату серотоніну, такими як пароксетин, сертралін або флуоксетин (до 2 разів).

Лікарські засоби, які здатні підвищувати активність ферментів системи цитохрому P₄₅₀, можуть знижувати концентрації клозапіну у плазмі. Відміна карбамазепіну, що застосовувався одночасно з клозапіном, призводила до підвищення рівня клозапіну у плазмі. Показано, що одночасне застосування фенітоїну призводило до зниження концентрацій клозапіну у плазмі, що супроводжувалось зниженням ефективності клозапіну.

Одночасне застосування літію або інших препаратів, що впливають на функції ЦНС, може збільшити ризик розвитку злоякісного нейролептичного синдрому.

Завдяки своєму норадреналітичному впливу Азапін може послаблювати гіпертензивну дію норадреналіну або інших препаратів з переважним α -адренергічним ефектом і усувати пресорну дію адреналіну.

Фармакологічні властивості.

Азапін є антипсихотичним препаратом, що відрізняється від «класичних» нейролептиків.

Фармакодинаміка. Препарат не спричиняє каталепсії і не пригнічує стереотипну поведінку у тварин, зумовлену введенням апоморфіну або амфетаміну. Він здійснює слабку блокуючу дію на дофамінові D₁, D₂, D₃ та D₅ рецептори і дуже сильну – на D₄-рецептори, крім того, має виражений адреналітичний, антихолінергічний, антигістамінний ефекти та усуває реакцію активації. Показано також, що препарат має антисеротонінергічні властивості.

Азапін спричиняє швидкий та виражений седативний ефект і здійснює сильний антипсихотичний вплив. Антипсихотичний ефект відзначається у хворих на шизофренію, які є резистентними до лікування іншими лікарськими засобами. У таких випадках Азапін є ефективним як до продуктивної симптоматики шизофренії, так і симптомів випадання. Крім того, описана позитивна динаміка деяких когнитивних розладів. У хворих має місце також майже семиразове зниження частоти самогубств та суїцидальних спроб порівняно з хворими на шизофренію, які клозапін не отримували. Азапін практично не спричиняє серйозних екстрапірамідних реакцій на зразок гострої дистонії. Паркінсоноподібні реакції та акатизія відзначаються дуже рідко. На відміну від класичних нейролептиків Азапін не підвищує або майже не підвищує рівень пролактину, що дає змогу уникнути таких побічних реакцій як гінекомастія, аменорея, галакторея та імпотенція.

Фармакокінетика. Всмоктування Азапіну після застосування всередину становить 90-95 %; ні швидкість, ні ступінь всмоктування не залежать від прийому їжі.

При першому проходженні через печінку клозапін, активна сполука Азапіну, піддається помірному метаболізму. Абсолютна біодоступність становить 50 - 60 %. За умови рівноважного стану на фоні дворазового, протягом доби, застосування препарату максимальні концентрації у крові досягаються у 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 становить близько 95 %. Його виведення має двофазний характер, середній період напіввиведення кінцевої фази становить 12 годин (діапазон коливань від 6 до 26 годин). Після одноразового застосування 75 мг клозапіну період напіввиведення термінальної фази становить у середньому 7,9 години. Це значення зростає до 14,2 години при досягненні рівноважного стану в результаті застосування клозапіну в дозі 75 мг на добу протягом не менше 7 діб. Було відзначено, що у період рівноважного стану при підвищенні добової дози клозапіну з 37,5 мг до 75 мг та 150 мг (призначеної у 2 прийоми) спостерігається лінійне дозозалежне зростання площі під кривою «концентрація-час» (AUC), а також збільшення максимальних та мінімальних концентрацій клозапіну в плазмі.

Перед виведенням клозапін майже повністю метаболізується. Активним є лише один з його основних метаболітів – дезметил-похідне. Його фармакологічні ефекти нагадують дію клозапіну, однак виражені значно слабше і менш тривало. У незмінені вигляді клозапін виявляється у сечі та калі лише у

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 8 з 8. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
слідових кількостях. Близько 50 % величини використаної дози препарату виводиться у вигляді метаболітів із сечею та 30 % – з калом.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ВАТ «Київський вітамінний завод».

Місцезнаходження. Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.
Web-сайт: www.vitamin.com.ua.