

22.11.2016 № 1968/11-43

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ – ПОВІДОМЛЕННЯ
для медичних, фармацевтичних працівників та споживачів.

на № _____

Важлива інформація з безпеки

про внесення змін в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу
Азалептол, таблетки по 25 мг або по 100 мг, по 10 таблеток у блістері, по 5
блістерів у пачці з картону; по 50 таблеток у контейнері, по 1 контейнеру у пачці
з картону, заявник/виробник ПрАТ «Технолог»

ПрАТ «Технолог» повідомляє, що відповідно до оновленої інформації з безпеки оригінального оригінального (референтного) лікарського засобу, що в своєму складі містить діючу речовину клозапін, були внесені зміни в інструкцію для медичного застосування у розділи:

Побічні реакції.

Здебільшого профіль небажаних явищ при застосуванні клозапіну є передбачуваним завдяки його фармакологічним властивостям. Важливим винятком є здатність препарату спричинити розвиток агранулоцитозу. Через цей ризик призначення препарату 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 виявилось 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 смертності.

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 Азалептолом. Хоча агранулоцитоз у більшості випадків минає після відміни лікування, він може призвести до сепсису та виявитися смертельним. Для попередження розвитку агранулоцитозу, небезпечного для життя, необхідно швидко відмінити прийом Азалептолу. Для того потрібно регулярно контролювати кількість лейкоцитів крові.

З боку імунної системи

Набряк Квінке, лейкоцитокластичний васкуліт.

Порушення 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 повідомлялося про порушення толерантності до глюкози та/або розвиток або загострення цукрового діабету. Дуже рідко у пацієнтів, які раніше в анамнезі не мали гіперглікемії та які отримували лікування препаратом Азалептол, були зареєстровані випадки тяжкої гіперглікемії, що іноді призводила до розвитку кетоацидозу/гіперосмолярної коми. Рівні глюкози поверталися до нормальних значень у більшості пацієнтів після припинення лікування Азалептолом; при повторному призначенні препарату 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.

Порушення психіки: дизартрія, дисфемія, занепокоєння, збудження.

З боку нервової системи: сонливість та седативний ефект, запаморочення, нечіткість зору, головний біль,

тремор, ригідність м'язів, акатизія, екстрапірамідальні симптоми, епілептичні напади, судоми, міоклонічні посмикування, сплутаність свідомості, делірій, пізня дискінезія, obsесивно-компульсивні симптоми; холінергічний синдром (після раптової відміни препарату); плевротонус.

Азалептол може спричиняти зміни показників ЕЕГ, включаючи комплекси спайків та хвиль. Препарат 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 препаратів слід розглянути можливість фармакокінетичної взаємодії. У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Азалептол, можливий делірій.

Повідомлялося про появу пізньої дискінезії у пацієнтів, які отримували лікування Азалептолом разом з іншими нейролептиками. При прийомі Азалептолу 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; інфаркт міокарда, що може призводити до летального наслідку; стенокардія.

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 препарату. Під час застосування Азалептолу повідомлялося про випадки циркуляторного колапсу як результат тяжкої артеріальної гіпотензії, що була пов'язана, зокрема, зі стрімким титруванням дози препарату, з можливими серйозними наслідками зупинки серця або дихання.

У незначній кількості пацієнтів, які отримували лікування препаратом, спостерігалися зміни показників ЕКГ, схожі на зміни, що спостерігалися при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, у тому числі пригнічення сегменту S-T та згладжування або інверсія T-хвилі, які поверталися до норми після припинення застосування клозапіну. 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, тахіпноє) або симптоми, що імітують інфаркт міокарда. Інші симптоми, що можуть бути присутніми на додаток до вищевказаних симптомів, включають грипоподібні симптоми.

Випадки раптової, нез'ясованої смерті, як відомо, зустрічаються серед психічно хворих пацієнтів, які отримують звичайні антипсихотичні препарати, а також серед психіатричних пацієнтів, які не отримують лікування. Такі випадки смерті зустрічалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом 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, ортостатична 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 зупинки дихання з або без циркуляторного колапсу; закладеність носа.

З боку травної системи: запор, гіперсалівація, нудота, блювання, анорексія, сухість у роті, дисфагія, збільшення слинної залози, непрохідність кишечника, паралітична кишкова непрохідність, затримка калу; діарея; дискомфорт у животі/печія/диспепсія, коліт.

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

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

У разі, якщо розвивається жовтяниця, застосування препарату слід припинити. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток гострого панкреатиту; 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 трансплантацію печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні реакції; порушення пігментації.

З боку м'язової системи

М'язові спазми; м'язова слабкість; міальгія, системний червоний вовчак.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: нетримання сечі, затримка сечі, інтерстиціальний нефрит; нічний енурез; ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи: пріапізм; ретроградна еякуляція.

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

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

Повідомлялося про випадки розвитку гострих реакцій відміни препарату.

Лабораторні показники: підвищення рівня креатинфосфокінази.

Захворювання під час вагітності, у післяпологовий та перинатальний період

Особливості застосування.

Застосування Азалептолу може спричинити розвиток агранулоцитозу. Частота агранулоцитозу та коефіцієнт смертності у пацієнтів, у яких розвивається агранулоцитоз, суттєво знизилися з моменту впровадження моніторингу за кількістю лейкоцитів та абсолютною кількістю нейтрофілів. Тому нижчезазначені запобіжні заходи є обов'язковими та повинні проводитися згідно з офіційними рекомендаціями.

Через ризики, пов'язані із застосуванням препарату Азалептол, його призначення можливе, якщо:

- пацієнти на вихідному рівні мають нормальні результати аналізів щодо кількості лейкоцитів (загальна кількість лейкоцитів $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) та абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$)) та
- у пацієнтів обчислення загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) можна проводити щотижня протягом перших 18 тижнів лікування та принаймні кожні 4 тижні після цього. Моніторинг повинен тривати протягом усього лікування і 4 тижні після повного припинення лікування препаратом Азалептол.

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 препарат, 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 препарату. Рецепт на препарат не повинен видаватися на термін, довший, ніж інтервал між двома аналізами крові.

У будь-який час при лікуванні Азалептолом негайне припинення застосування препарату є обов'язковим, якщо кількість лейкоцитів є меншою, ніж $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), або АКН менша, ніж $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$). Пацієнтам, яким застосування препарату Азалептол було припинено у зв'язку зі зниженням кількості лейкоцитів або АКН, не слід повторно призначати цей препарат.

Під час проведення кожної консультації пацієнту, який отримує Азалептол, потрібно нагадувати про необхідність негайно зв'язатися з лікарем у разі, якщо коли 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 препарат, рекомендується вести облік усіх результатів аналізів крові пацієнта та вживати всіх необхідних заходів для запобігання випадковому повторному призначенню препарату таким пацієнтам у майбутньому.

