

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 еозинofilії; проте на даний час залишається невідомим, чи є еозинofilія 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.

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

Пацієнтам з низькою кількістю лейкоцитів внаслідок доброякісної етнічної нейтропенії слід приділяти особливу увагу, а лікування препаратом Азалептол можна розпочати лише після отримання згоди гематолога.

*Моніторинг кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів*

За 10 днів до початку лікування Азалептолом необхідно підрахувати кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу, щоб впевнитися в тому, що препарат будуть отримувати тільки пацієнти з нормальними показниками кількості лейкоцитів ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$  [ $3500/\text{мм}^3$ ]) і абсолютної кількості нейтрофілів ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$  [ $2000/\text{мм}^3$ ]). Кількість лейкоцитів і, якщо можливо, абсолютну кількість нейтрофілів потрібно контролювати щотижня протягом перших 18 тижнів, у подальшому – не менше одного разу на місяць протягом усього періоду лікування. Моніторинг повинен тривати протягом усього періоду лікування і чотири тижні після повного припинення застосування препарату Азалептол або до відновлення гематологічних показників. 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 кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів*

Якщо під час лікування Азалептолом кількість лейкоцитів знижується до  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $3500/\text{мм}^3$ ) та  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) або абсолютна кількість нейтрофілів знижується до  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $2000/\text{мм}^3$ ) та  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $1500/\text{мм}^3$ ), аналізи гематологічних показників потрібно проводити щонайменше 2 рази на тиждень, поки показники кількості лейкоцитів та АКН пацієнта не стабілізуються до діапазону значень відповідно  $3000\text{--}3500/\text{мм}^3$  ( $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$ ) та  $1500\text{--}2000/\text{мм}^3$  ( $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) або вище.

Під час лікування препаратом Азалептол негайне припинення лікування є обов'язковим, якщо кількість лейкоцитів є меншою, ніж  $3000/\text{мм}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ), або АКН менша, ніж  $1500/\text{мм}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Надалі кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу крові слід підрахувати 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 препарату Азалептол слід припинити після проведення першого аналізу крові.

Після припинення застосування препарату Азалептол аналіз гематологічних показників потрібно проводити до їх відновлення.

Таблиця 2

Кількість клітин крові		Дії, які необхідно виконати
лейкоцити/ $\text{мм}^3$ (/л)	АКН/ $\text{мм}^3$ (/л)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Продовжити лікування препаратом Азалептол
$3000\text{--}3500$ ( $3,0 \times 10^9\text{--}3,5 \times 10^9$ )	$1500\text{--}2000$ ( $1,5 \times 10^9\text{--}2,0 \times 10^9$ )	Продовжити лікування препаратом Азалептол; проводити аналіз крові двічі на тиждень до стабілізації або підвищення гематологічних показників
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Негайно припинити лікування препаратом Азалептол; проводити аналіз крові щодня до повернення гематологічних показників до нормальних значень. Повторно цей препарат пацієнту призначати не слід.

Якщо після відміни препарату Азалептол спостерігається подальше зниження кількості лейкоцитів до рівня нижче  $2000/\text{мм}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) або абсолютної кількості нейтрофілів нижче  $1000/\text{мм}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ), лікування необхідно проводити під керівництвом досвідченого гематолога.

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

Пацієнтам, у яких застосування препарату Азалептол було припинено в результаті зниження кількості лейкоцитів або АКН (див. вище), не слід повторно призначати цей препарат.

Лікарям, які призначають Азалептол, рекомендується вести облік усіх результатів аналізів крові пацієнта та вживати всіх необхідних заходів для запобігання випадковому повторному призначенню препарату таким пацієнтам у майбутньому.

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

Тим пацієнтам, у яких терапія Азалептолом, що тривала понад 18 тижнів, була перервана більше ніж на 3 дні, але менше ніж на 4 тижні, показаний щотижневий контроль кількості лейкоцитів 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 Азалептолом було припинено на 4 тижні або більше, протягом наступних 18 тижнів лікування необхідний щотижневий контроль, а дозу препарату потрібно відтитрувати повторно.

#### *Інші запобіжні заходи*

Азалептол містить лактози моногідрат. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

У разі розвитку *еозинофілії* рекомендується припинення застосування препарату Азалептол, якщо кількість еозинофілів піднімається вище  $3000/\text{мм}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ); повторно лікування можна розпочати лише після того, як кількість еозинофілів знизиться до рівня нижче  $1000/\text{мм}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

У разі розвитку *тромбоцитопенії* рекомендується припинення застосування препарату Азалептол, якщо кількість тромбоцитів нижче  $50000/\text{мм}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{л}$ ).

Під час проведення лікування препаратом Азалептол може розвинути *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 препарату; у дуже рідкісних випадках такі реакції спостерігалися навіть після застосування першої дози препарату. Отже, на початку лікування препаратом Азалептол 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.

Аналіз баз даних безпеки дає змогу припустити, що застосування препарату Азалептол 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 препарату Азалептол були також зареєстровані *перикардит/перикардальний витіт* та *кардіоміопатія*; ці повідомлення також включають випадки з летальними наслідками. Розвиток міокардиту або кардіоміопатії слід підозрювати у пацієнтів, які відчувають постійну тахікардію в 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, тахіпноє) 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 препаратом Азалептол слід негайно припинити, а пацієнта потрібно негайно направити до кардіолога.

Пацієнтам, у яких розвиваються міокардит або кардіоміопатія, індуковані застосуванням клозапіну, не слід повторно призначати лікування препаратом Азалептол.

#### *Інфаркт міокарда*

Були отримані постмаркетингові 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 препаратів, рекомендується проявляти обережність при застосуванні препарату пацієнтам з відомими серцево-судинними захворюваннями або наявністю в сімейному анамнезі подовження інтервалу QT.

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

#### *Цереброваскулярні небажані явища*

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

#### *Метаболічні порушення*

Атипові антипсихотичні засоби, включаючи Азалептол, 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 Азалептолом, хоча у більшості пацієнтів рівні глюкози в крові поверталися до норми після відміни Азалептолу. Іноді повторне призначення препарату супроводжувалося рецидивом гіперглікемії. Дія Азалептолу на метаболізм глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом, який був раніше, не досліджувалася. У пацієнтів, які застосовують Азалептол 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 Азалептолу. Пацієнтам з діагнозом цукровий діабет, які застосовують атипичні 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 атипичні антипсихотичні засоби, у тому числі Азалептол. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг, включаючи оцінку ліпідів, на початку лікування та періодично протягом лікування.

#### *Збільшення маси тіла*

Збільшення маси тіла спостерігається у разі застосування препарату Азалептол. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг маси тіла.

Під час лікування препаратом Азалептол слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів з епілепсією в анамнезі, оскільки було зареєстровано появу дозозалежних судом. У таких випадках необхідно зменшити дозу препарату і, якщо необхідно, розпочати протисудомне лікування.

Пацієнти з існуючими захворюваннями печінки стабільного перебігу можуть отримувати Азалептол, але потребують регулярного дослідження показників функції печінки в процесі терапії. У пацієнтів, у яких під час лікування препаратом Азалептол 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 препаратом Азалептол слід припинити. Лікування можна відновити тільки тоді, коли показники результатів функціональних печінкових проб повертаються до нормальних значень. У таких випадках після повторного застосування препарату Азалептол слід ретельно контролювати печінкову функцію.

Азалептол проявляє антихолінергічну активність, що може призвести до розвитку небажаних ефектів у всьому організмі. Ретельний моніторинг необхідний при наявності *збільшення передміхурової залози та вузькокутової глаукоми*. Ймовірно через свої антихолінергічні властивості Азалептол може призводити до *порушення перистальтики кишечника* різного ступеня тяжкості: від *запору до кишкової непрохідності, калової пробки та паралітичної непрохідності кишечника*. 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 препарати з антихолінергічними властивостями, такі як деякі антипсихотичні препарати, антидепресанти та антипаркінсонічні засоби), оскільки такі препарати можуть погіршити ситуацію. Надзвичайно важливим є визначення та лікування запору.

Під час терапії препаратом Азалептол пацієнти можуть відчувати транзиторне *підвищення температури* тіла вище 38 °С з піком захворюваності у перші 3 тижні лікування. Це підвищення температури, як правило, доброякісне. Іноді це може бути пов'язано зі збільшенням або зменшенням кількості лейкоцитів у крові. 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 *зловкісного нейролептичного синдрому* (ЗНС). Якщо даний діагноз підтверджено, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних лікувальних заходів.

Під час лікування клозапіном рідко повідомлялося про порушення толерантності до глюкози та/або розвиток або 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. При проведенні аналізу доступних даних подальшого спостереження було встановлено, що припинення застосування клозапіну призводило, головним чином, до зниження порушеної толерантності до глюкози, а повторне призначення препарату 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 препарату Азалептол 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 препарати, часто виявляються набуті фактори ризику ВТЕ, всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ потрібно визначити до і під час лікування препаратом Азалептол та провести профілактичні заходи щодо цього.

Після раптового припинення застосування клозапіну були зареєстровані гострі реакції відміни препарату, тому рекомендується поступова відміна препарату. Якщо є необхідність у раптовому припиненні застосування препарату (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 препарату (12,5 мг один раз на добу у перший день лікування), потім дозу можна збільшувати до 25 мг на день.

Лікування препаратом Азалептол 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 препарату Азалептол, таких як затримка сечі та запор.

#### *Пацієнти віком від 60 років з деменцією*

Дані, отримані у ході двох великих спостережуваних досліджень, показали, що пацієнти літнього віку з деменцією, які отримують лікування антипсихотичними препаратами, 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 сьогодні невідомою.

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

Просимо Вас враховувати вищевказану інформацію при призначенні та застосуванні 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».

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату.

Просимо Вас повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції:

- тел. (047 44) 403 09; тел/факс (047 44) 403 02;
- моб. тел. (050 44)876 51 (в режимі on-line, 24 години на добу);
- електронна пошта - [zbut@technolog.ua](mailto:zbut@technolog.ua)
- поштова адреса - 20300, вул. Мануїльського, 8, м. Умань Черкаської обл., Україна;

Генеральний директор



Ренський С.О.

Вик.: Уповноважена особа з фармаконагляду

Нехай І.Г.  
04744 403 09  
Моб. +380 50 448 76 51