

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
28.04.2012 № 318
Регистрационное удостоверение
№ UA/6059/01/01
№ UA/6059/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АЗАЛЕПТОЛ
(AZALEPTOL)

Состав:

действующее вещество: клозапин;

1 таблетка содержит клозапина 25 мг или 100 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, магния стеарат, крахмал картофельный, крахмал кукурузный, повидон 25.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

Таблетки по 25 мг – однослойные таблетки круглой формы, с плоскими верхней и нижней поверхностями, края которых скошены, светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность. На разломе под лупой видно относительно однородную структуру.

Таблетки по 100 мг – однослойные таблетки круглой формы, с плоскими верхней и нижней поверхностями, края которых скошенные, с насечкой, светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность. На разломе под лупой видно относительно однородную структуру.

Фармакотерапевтическая группа. Антипсихотические препараты. Код АТХ N05A H02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Азалептол – это антипсихотическое средство, которое отличается от классических антипсихотических препаратов.

Фармакологические эксперименты продемонстрировали, что клозапин не индуцирует каталепсию и не подавляет стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина или амфетамина. Препарат оказывает только слабое блокирующее действие на допаминовые D₁-, D₂-, D₃- и D₅-рецепторы, но проявляет высокую эффективность относительно D₄-рецепторов, а также оказывает анти-альфа-адренергическое, антихолинергическое, антигистаминное действие и подавляет реакцию активации. Он также проявляет антисеротонинергические свойства. Клинически Азалептол проявляет быстрый и выраженный седативный эффект и оказывает сильное антипсихотическое действие, в частности у пациентов с шизофренией, резистентных к лечению другими лекарственными препаратами. В таких случаях Азалептол эффективен в отношении как продуктивной симптоматики шизофрении, так и негативной. В первые 6 недель после начала лечения клинически значимое улучшение наблюдалось примерно у третьей части пациентов, а при продолжении терапии до 12 месяцев – примерно у 60 % пациентов.

Кроме того, было отмечено улучшение в некоторых аспектах когнитивной дисфункции. По сравнению со стандартными нейролептиками при применении клозапина значительно снизился риск суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективными нарушениями. Тяжелые экстрапирамидные реакции, такие как острая дистония, паркинсоноподобные побочные эффекты и акатизия, возникают редко. В отличие от

стандартных нейролептиков, Азалептол не повышает или почти не повышает уровень пролактина, что позволяет избежать таких нежелательных эффектов, как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция.

Фармакокинетика.

Абсорбция

Всасывание Азалептола после перорального применения составляет 90-95 %. Ни скорость, ни степень всасывания не зависят от приема пищи. При первом прохождении Азалептол подвергается умеренному метаболизму; биодоступность составляет 50-60 %.

Распределение

В стационарном состоянии на фоне двукратного приема препарата максимальные уровни в крови достигаются в среднем через 2,1 часа (от 0,4 до 4,2 часа). Объем распределения составляет 1,6 литра/кг. Связывание клозапина с белками плазмы составляет почти 95 %.

Биотрансформация/метаболизм

Перед выведением клозапин почти полностью биотрансформируется. Фармакологической активностью обладает лишь один из его основных метаболитов – десметил-клозапин. Его действие напоминает действие клозапина, но выражено значительно слабее и менее продолжительно.

Выведение

Выведение клозапина имеет двухфазный характер со средним периодом распада 12 часов (6-26 часов). После однократных доз 75 мг период полувыведения составлял 7,9 часа. Это значение увеличилось до 14,2 часа при достижении стационарного состояния в результате применения ежедневных доз по 75 мг в течение не менее 7 дней. Лишь незначительное количество неизмененного препарата было обнаружено в моче и кале. Примерно 50 % принятой дозы выводится в виде метаболитов с мочой и 30 % – с калом.

Линейность/нелинейность

Было отмечено, что в период равновесного состояния при повышении дозы препарата с 37,5 мг до 75 мг и 150 мг дважды в сутки наблюдалось линейное дозозависимое увеличение площади под кривой «концентрация в плазме крови/время» (AUC), а также увеличение максимальных и минимальных концентраций в плазме крови.

Фармакокинетика отдельных групп пациентов

Несмотря на то, что нет исследований фармакокинетики и биотрансформации, необходимо с особой осторожностью применять препарат пациентам с нарушениями функции печени, заболеваниями желчевыводящих путей и почек. При тяжелом течении заболеваний применение препарата противопоказано.

Клинические характеристики.

Показания.

Устойчивая к терапии шизофрения

Азалептол следует назначать только тем пациентам с шизофренией, которые являются резистентными к терапии или толерантными к стандартным нейролептикам по нижеуказанным определениям.

Резистентность к стандартным нейролептикам – это состояние, когда предыдущее лечение со стандартными нейролептиками при соответствующей дозировке и в течение достаточного периода времени не привели к адекватному клиническому улучшению.

Непереносимость стандартных нейролептиков – это состояние, когда возникают тяжелые неуправляемые побочные эффекты неврологического характера (экстрапирамидные симптомы или поздняя дискинезия), которые делают невозможной эффективную нейролептическую терапию с применением стандартных нейролептиков.

Риск рецидива суицидальных попыток

Азалептол показан для длительного снижения риска рецидива суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, которые оцениваются относительно такого риска на основе их истории болезни и текущей клинической картины.

Психотические расстройства в течение терапии болезни Паркинсона

Азалептол показан для лечения психотических расстройств, развивающихся в период болезни Паркинсона, если стандартная терапия оказалась неэффективной.

Неэффективность стандартной терапии определяется как отсутствие контроля над психотическими симптомами и/или появление функционально неприемлемого усиления выраженности моторных симптомов после принятия следующих мер:

- отмена антихолинергических препаратов, включая трициклические антидепрессанты;
- попытка уменьшить дозу допаминергических антипаркинсонических препаратов.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к клозапину или к любому другому компоненту препарата;
- невозможность регулярно контролировать показатели крови у пациента;
- токсическая или идиосинкратическая гранулоцитопения/агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие химиотерапии, перенесенной ранее);
- агранулоцитоз в анамнезе, индуцированный клозапином;
- нарушение функции костного мозга;
- эпилепсия, не поддающаяся контролю;
- алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния;
- сосудистый коллапс и/или угнетение ЦНС любой этиологии;
- тяжелые нарушения со стороны почек или сердца (например миокардит);
- острые заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, потерей аппетита или желтухой; прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность;
- паралитическая непроходимость кишечника;
- Азалептол не следует назначать одновременно с препаратами, которые, как известно, могут вызвать появление агранулоцитоза; не следует также применять одновременно с депо-нейролептиками.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Противопоказано одновременное применение

Одновременно с Азалептолом не следует применять препараты, которые оказывают существенное угнетающее влияние на функцию костного мозга. Не следует одновременно применять Азалептол с депо-нейролептиками длительного действия (имеющих миелосупрессивный потенциал), поскольку эти вещества не могут быть быстро выведены из организма при необходимости, например в случае нейтропении.

Из-за возможности потенцирования седативного эффекта при применении препарата Азалептол не следует одновременно употреблять алкоголь.

Предостережение, включая коррекцию дозы

Азалептол может вызвать депрессивные эффекты на центральную нервную систему наркотических средств, антигистаминных препаратов и бензодиазепинов. Особая осторожность нужна, когда Азалептол необходимо назначать в комбинации с бензодиазепинами или другими психотропными препаратами, поскольку в таких случаях повышается риск развития сосудистого коллапса, который редко может быть тяжелым и приводить к остановке сердца или дыхания.

Из-за возможности аддитивных эффектов необходимо с особой осторожностью применять одновременно препараты, которые обладают антихолинергическим, антигипертензивным эффектом или угнетают дыхание.

Благодаря своим анти-альфа-адренергическим свойствам Азалептол может ослаблять прессорный эффект норадреналина или других препаратов с преимущественным альфа-адренергическим действием и устранять прессорное действие адреналина.

Одновременное применение веществ, которые, как известно, подавляют активность некоторых ферментов цитохрома P450, может привести к увеличению уровней клозапина, и дозу клозапина, возможно, придется уменьшить, чтобы предотвратить развитие нежелательных эффектов. Это является наиболее важным относительно ингибиторов CYP 1A2, таких как кофеин (см. ниже), и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флувоксамин. Некоторые другие ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, пароксетин и в меньшей степени сертралин являются ингибиторами CYP 2D6, и, как следствие, основные фармакокинетические взаимодействия с клозапином маловероятны.

Кроме того, фармакокинетические взаимодействия с ингибиторами CYP 3A4, такими как противогрибковые азолы, циметидин, эритромицин и ингибиторы протеазы, маловероятны. Поскольку концентрация клозапина в плазме крови увеличивается при применении кофеина и снижается почти на 50 % после 5 дней без приема кофеина, то, если изменяется количество выпитого ежедневно кофе, может появиться необходимость изменений дозировки клозапина. В случае внезапного прекращения курения концентрация клозапина в плазме крови может увеличиться, что приведет к увеличению количества побочных эффектов.

Были зарегистрированы случаи взаимодействия между циталопрамом и клозапином, что может увеличить риск развития нежелательных явлений, связанных с применением клозапина. Характер этого взаимодействия полностью не был выяснен.

Одновременное применение веществ, которые, как известно, индуцируют активность ферментов цитохрома P450, может снизить уровни клозапина в плазме крови, что приводит к снижению эффективности препарата. К веществам, которые, как известно, индуцируют активность ферментов цитохрома P450 и вступают во взаимодействие, о котором сообщалось, с клозапином, относятся, например, карбамазепин (не следует применять одновременно с клозапином в связи с его миелосупрессивным потенциалом), фенитоин и рифампицин. Известные индукторы CYP1A2, такие как омепразол, могут привести к снижению уровней клозапина. Следует принять во внимание потенциал по снижению эффективности клозапина, если его применять в комбинации с этими веществами.

Другое

Одновременное применение с препаратами лития или другими веществами, влияющими на активность ЦНС, может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС).

Зарегистрированы случаи серьезных приступов, в том числе начало приступов у пациентов, неболеющих эпилепсией, а также отдельные случаи делирия при одновременном применении с вальпроевой кислотой. Эти эффекты, возможно, развиваются в результате фармакодинамического взаимодействия, механизм которого не был определен.

Необходимо уделять внимание пациентам, которые получают сопутствующее лечение другими веществами, являющимися или ингибиторами, или индукторами ферментов цитохрома P450. До сих пор клинически значимых взаимодействий не наблюдалось с трициклическими антидепрессантами, фенотиазинами и антиаритмическими средствами типа IC, которые, как известно, связываются с цитохромом P450 2D6.

Как и при применении других антипсихотических средств, следует проявлять осторожность при назначении клозапина с лекарственными средствами, которые, как известно, увеличивают интервал QTc или приводят к развитию электролитного дисбаланса.

Схема взаимодействий лекарственных средств, которые считаются наиболее важными в отношении препарата Азалептол, приведена в таблице 1. Этот перечень не является исчерпывающим.

Наиболее частые лекарственные взаимодействия с препаратом Азалептол

Таблица 1

Препарат	Взаимодействия	Комментарии
Препараты, подавляющие функции костного мозга (например карбамазепин, хлорамфеникол), сульфаниламиды (например котримоксазол), пиразолоновые анальгетики (например фенил-	Взаимодействие приводит к увеличению риска и/или тяжести угнетение функций костного мозга	Азалептол <u>не следует применять</u> одновременно с другими препаратами, обладающими известным потенциалом угнетения функции костного мозга

бутазон), пенициллин, цитостатические средства и инъекции антипсихотических средств длительного действия		
Бензодиазепины	Одновременное применение может увеличить риск развития сосудистого коллапса, что может привести к остановке сердца и/или дыхания	Хотя такое взаимодействие встречается в очень редко, рекомендуется соблюдать осторожность при применении этих препаратов совместно. Угнетение дыхания и коллапс, вероятнее, происходят в начале применения этой комбинации или когда Азалептол добавлять к установленному режиму применения бензодиазепинов
Антихолинергические препараты	Азалептол потенцирует действие этих препаратов из-за аддитивной антихолинергической активности	Необходимо наблюдать за пациентами относительно развития антихолинергических побочных эффектов, например запоров, особенно при применении для контроля гиперсаливации
Антигипертензивные препараты	Азалептол может потенцировать гипотензивное действие этих препаратов в связи с его симпатомиметическими антагонистическими эффектами	Рекомендуется соблюдать осторожность, если применять Азалептол одновременно с антигипертензивными средствами. Пациентов следует предупреждать о риске развития артериальной гипотензии, особенно в период начального подбора дозы препарата
Алкоголь, ингибиторы MAO, препараты, подавляющие функции ЦНС, в том числе наркотические средства и бензодиазепины	Усиление влияния на центральную нервную систему. Аддитивное угнетение функций ЦНС, а также нарушения когнитивной и моторной функций при применении в комбинации с такими веществами	Рекомендуется соблюдать осторожность, если применять Азалептол одновременно с другими активными веществами, влияющими на функции ЦНС. Необходимо проконсультировать пациентов о возможном развитии аддитивных седативных эффектов и предупредить их не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами
Вещества, которые имеют высокую степень связывания с белками (например варфарин или дигоксин)	Азалептол может привести к увеличению концентраций этих веществ в плазме крови за счет вытеснения их из мест связывания с белками плазмы крови	Пациенты должны находиться под контролем относительно возникновения побочных эффектов, связанных с применением этих веществ, а дозы веществ, которые связываются с белками, нужно в случае необходимости скорректировать
Фенитоин	Добавление фенитоина к схеме применения препарата Азалептол может привести к снижению концентрации клозапина в плазме крови	Если применение фенитоина необходимо, пациент должен находиться под пристальным наблюдением относительно ухудшения или повторения психотических симптомов
Препараты лития	Одновременное применение может увеличить риск развития злока-	Необходимо наблюдать за пациентами по развитию признаков и симптомов ЗНС

	чественного нейрорепти- ческого синдрома (ЗНС)	
Вещества, индуци- рующие CYP1A2 (например омепразол)	Одновременное приме- нение может снижать уровни клозапина	Следует принять во внимание потенциал по снижению эффективности клозапина
Вещества, подавляю- щие CYP1A2 (на- пример флувоксамин, кофеин, ципрофлок- сацин)	Одновременное приме- нение может увеличивать уровни клозапина	Следует принять во внимание потенциал по увеличению развития нежелательных эффектов. Соблюдать осторожность необходимо также при прекращении сопутствующего применения лекар- ственных средств, угнетающих CYP1A2, поскольку это приведет к снижению уровней клозапина

Особенности применения.

Применение Азалептола может вызвать развитие агранулоцитоза. Частота агранулоцитоза и коэффициент летальности пациентов, у которых развивается агранулоцитоз, существенно снизились с момента внедрения мониторинга за количеством лейкоцитов и абсолютным количеством нейтрофилов. Поэтому нижеприведенные меры являются обязательными и должны выполняться согласно официальным рекомендациям.

Из-за рисков, связанных с применением препарата Азалептол, его назначение возможно, если:

- пациенты на исходном уровне имеют нормальные результаты анализов по количеству лейкоцитов (общее количество лейкоцитов $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) и абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$)
- у пациентов подсчет общего количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов (АКН) можно проводить еженедельно в течение первых 18 недель лечения и по крайней мере каждые 4 недели после этого. Мониторинг должен продолжаться на протяжении всего лечения и 4 недели после полного прекращения лечения препаратом Азалептолом.

Перед началом лечения клозапином пациенту следует сделать анализ крови и собрать анамнез, провести физикальный осмотр. Пациентов с наличием в анамнезе сердечных заболеваний или результатов, указывающих на отклонения в сердечно-сосудистой системе во время медицинского обследования, нужно направлять к специалисту с целью проведения других исследований, которые должны включать проведение ЭКГ; пациент может получать лечение только тогда, когда ожидаемая польза от лечения очевидно будет превышать риски. Врач должен рассмотреть необходимость проведения ЭКГ до начала лечения.

Врачи, которые назначают этот препарат, должны полностью соблюдать необходимые меры безопасности.

До начала лечения врачи должны быть уверены в мере своей осведомленности в том, что у пациента раньше не наблюдались нежелательные гематологические реакции в результате применения клозапина, которые приводили к необходимости прекращения приема препарата. Рецепт на препарат не должен выдаваться на срок дольше, чем интервал между двумя анализами крови.

В любое время при лечении Азалептолом немедленное прекращение применения препарата является обязательным, если количество лейкоцитов меньше, чем $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), или АКН меньше, чем $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$). Пациентам, которым применение препарата Азалептол было прекращено в связи со снижением количества лейкоцитов или АКН, не следует повторно назначать этот препарат.

Во время проведения каждой консультации пациенту, который получает Азалептол, нужно напоминать о необходимости немедленно связаться с врачом в случае, если у пациента начинает развиваться любое инфекционное заболевание. Особое внимание необходимо уделить жалобам, касающимся гриппоподобного состояния, таким как повышение температуры тела или боль в горле, а также другим признакам инфекции, которые могут свидетельствовать о развитии нейтропении. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть проинформированы, что в случае появления любого из этих симптомов пациентам

необходимо немедленно провести анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Врачам, которые назначают этот препарат, рекомендуется вести учет всех результатов анализа крови пациента и принимать все необходимые меры для предотвращения случайного повторного назначения препарата таким пациентам в будущем.

Пациентам, имеющим в анамнезе первичные нарушения со стороны костного мозга, препарат следует назначать только тогда, когда ожидаемый эффект от лечения превышает риск. Такие пациенты перед началом лечения препаратом Азалептол должны пройти обследование у гематолога.

Пациентам с низким количеством лейкоцитов вследствие доброкачественной этнической нейтропении следует уделять особое внимание, а лечение Азалептолом можно начать только после получения согласия гематолога.

Мониторинг количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов

За 10 дней до начала лечения Азалептолом необходимо подсчитать количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями количества лейкоцитов ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$] и абсолютного количества нейтрофилов ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ [$2000/\text{мм}^3$]). Количество лейкоцитов и, если возможно, абсолютное количество нейтрофилов следует контролировать еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем – не реже одного раза в месяц в течение всего периода лечения. Мониторинг следует продолжать течение всего периода лечения и четыре недели после полного прекращения применения препарата Азалептол или восстановления гематологических показателей.

Снижение количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов

Если во время лечения Азалептолом количество лейкоцитов снижается до $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ($3500/\text{мм}^3$) и $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или абсолютное количество нейтрофилов снижается до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) и $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), анализы гематологических показателей нужно проводить минимум 2 раза в неделю, пока показатели количества лейкоцитов и АКН пациента не стабилизируются до диапазона значений соответственно $3000\text{-}3500/\text{мм}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{л}$) и $1500\text{-}2000/\text{мм}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{л}$) или выше.

Во время лечения препаратом Азалептол немедленное прекращение лечения является обязательным, если количество лейкоцитов меньше, чем $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), или АКН меньше, чем $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$). В дальнейшем количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови следует подсчитать ежедневно, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением относительно развития гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на наличие инфекции. Рекомендуется подтвердить значение гематологических показателей путем выполнения двух анализов крови в течение двух последовательных дней, однако применение препарата Азалептол следует прекратить после проведения первого анализа крови.

После отмены препарата Азалептол анализ гематологических показателей нужно проводить до их восстановления.

Таблица 2

Количество клеток крови		Действия, которые необходимо выполнить
лейкоциты/ мм^3 (/л)	АКН/ мм^3 (/л)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Продолжить лечения препаратом Азалептол
$3000\text{-}3500$ ($3,0 \times 10^9\text{-}3,5 \times 10^9$)	$1500\text{-}2000$ ($1,5 \times 10^9\text{-}2,0 \times 10^9$)	Проводить анализ крови дважды в неделю до стабилизации или повышения гематологических показателей
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Немедленно прекратить лечение препаратом Азалептол; проводить

		анализ крови ежедневно до возвращения гематологических показателей к норме. Повторно этот препарат пациенту назначать не следует
--	--	--

Если после отмены препарата Азалептол наблюдается снижение количества лейкоцитов до уровня ниже 2000/мм³ (2,0 x 10⁹/л) или абсолютного числа нейтрофилов ниже 1000/мм³ (1,0 x 10⁹/л), лечение необходимо проводить под руководством опытного гематолога.

Прерывания курса терапии по причинам, связанным с гематологическими показателями

Пациентам, для которых применение препарата Азалептол было прекращено в результате снижения количества лейкоцитов или АКН (см. выше), не следует повторно назначать этот препарат.

Врачам, которые назначают Азалептол, рекомендуется вести учет всех результатов анализов крови пациента и принимать все необходимые меры для предотвращения случайного повторного назначения препарата таким пациентам в будущем.

Прерывания курса терапии по причинам, не связанным с гематологическими показателями

Тем пациентам, у которых терапия Азалептолом, которая продолжалась более 18 недель, была прервана больше чем на 3 дня, но меньше чем на 4 недели, показан еженедельный контроль количества лейкоцитов в течение дополнительных 6 недель. При условии, что не отмечается отклонение показателей от нормы, последующий контроль можно осуществлять не чаще одного раза в 4 недели. Если же терапию Азалептолом было приостановлено на 4 недели или более, в течение следующих 18 недель лечения необходим еженедельный контроль, а дозу препарата нужно оттитровать повторно.

Другие меры предосторожности

Азалептол содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не должны принимать этот препарат.

В случае развития *эозинофилии* рекомендуется прекращение применения препарата Азалептол, если количество эозинофилов поднимается выше 3000/мм³ (3,0 x 10⁹/л); повторно лечение можно начать только после того, как количество эозинофилов снизится до уровня ниже 1000/мм³ (1,0 x 10⁹/л).

В случае развития *тромбоцитопении* рекомендуется отмена препарата Азалептол, если количество тромбоцитов ниже 50000/мм³ (50 x 10⁹/л).

При проведении лечения препаратом Азалептол может развиваться *ортостатическая гипотензия* с/без синкопе. Коллапс может быть тяжелым и может сопровождаться остановкой сердца и/или дыхания. Такие реакции развиваются, скорее всего, при одновременном применении бензодиазепаина или любого другого психотропного средства, а также на начальном этапе титрования дозы в связи с быстрым повышением дозы препарата; такие реакции наблюдались даже после применения первой дозы препарата. Поэтому, в начале лечения клозапином необходимо проводить тщательное медицинское наблюдение за пациентами. Мониторинг артериального давления в положении лежа и стоя необходимо проводить в течение первых недель лечения пациентов с болезнью Паркинсона.

Применение клозапина связано с повышенным риском развития *миокардита*, особенно в течение первых двух месяцев лечения, но не ограничиваясь этим периодом; *перикардита/перикардального выпота и кардиомиопатии*, которые иногда могут быть летальными. Развитие миокардита или кардиомиопатии следует подозревать у пациентов, которые чувствуют постоянную тахикардию в покое, особенно в первые два месяца лечения, и/или учащенное сердцебиение, аритмию, боль в грудной клетке, а также другие признаки и симптомы сердечной недостаточности (например, необъяснимую усталость, одышку, тахипноэ) или симптомы, которые имитируют инфаркт миокарда или гриппоподобные симптомы. Если подозревается развитие миокардита или кардиомиопатии, лечение клозапином следует немедленно прекратить, а пациента нужно немедленно направить к кардиологу.

Пациентам, у которых развиваются миокардит или кардиомиопатия, индуцированные применением клозапина, не следует повторно назначать лечение клозапином.

Инфаркт миокарда

Возможно возникновение инфаркта миокарда, который может быть летальным. Оценка причин возникновения в большинстве случаев была осложнена ранее существовавшим тяжелым заболеванием сердца.

Удлинение интервала QT

Как и при применении других антипсихотических препаратов, рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием в семейном анамнезе удлинения+ интервала QT.

Как и при применении других антипсихотических препаратов, рекомендуется проявлять осторожность при назначении клозапина вместе с лекарственными средствами, которые, как известно, увеличивают интервал QTс.

Цереброваскулярные нежелательные явления

Повышение риска возникновения нежелательных цереброваскулярных явлений наблюдалось при применении некоторых антипсихотических средств. Механизм возникновения этих явлений неизвестен. Азалептол следует с осторожностью применять пациентам с факторами риска развития инсульта.

Метаболические нарушения

Атипичные антипсихотические средства, включая Азалептол, ассоциируются с метаболическими нарушениями, которые могут повысить риск возникновения сердечно-сосудистых/цереброваскулярных нарушений. Эти явления могут включать гипергликемию, дислипидемию, увеличение массы тела.

Гипергликемия

Зафиксированы случаи нарушения толерантности к глюкозе, развитие или обострение сахарного диабета и тяжелой гипергликемии, которые приводили к кетоацидозу или гиперосмолярной коме, даже у пациентов, у которых в анамнезе не было гипергликемии или сахарного диабета, некоторые из этих случаев были летальными. Не было установлено причинной связи с клозапином, хотя у большинства пациентов уровень глюкозы в крови возвращался к норме после отмены клозапина. Повторное назначение препарата сопровождалось рецидивом гипергликемии. Действие клозапина на метаболизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, который был раньше, не исследовались. У пациентов, которые применяют клозапин и у которых развивается гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, следует рассматривать возможность нарушения толерантности к глюкозе. Для пациентов с выраженной гипергликемией, связанной с лечением, следует рассмотреть возможность прекращения применения Азалептола. Пациентам с диагнозом сахарный диабет, которые применяют атипичные антипсихотические средства, следует тщательно контролировать уровень глюкозы. Пациентам с факторами риска возникновения сахарного диабета (такими как ожирение, семейный анамнез), которые начинают лечение антипсихотическими средствами, следует проводить тестирование уровня глюкозы в крови натощак в начале лечения и периодически во время лечения. Пациентам с симптомами гипергликемии следует провести тестирование уровня глюкозы в крови натощак.

Дислипидемия

Нежелательные явления, связанные с показателями липидов, наблюдались у пациентов, получавших атипичные антипсихотические средства. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, включая оценку липидов, в начале лечения и периодически во время лечения.

Увеличение массы тела

Увеличение массы тела наблюдается в случае применения клозапина. Рекомендуется проводить клинический мониторинг массы тела.

Во время лечения клозапином следует тщательно наблюдать за состоянием пациентов с эпилепсией в анамнезе, поскольку возможно появление дозозависимых судорог. В таких случаях необходимо уменьшить дозу препарата и, если необходимо, начать противосудорожное лечение.

Пациенты с существующими заболеваниями печени стабильного течения могут получать Азалептол, но нуждаются в регулярном исследовании показателей функции печени в процессе терапии. Пациентам, у которых во время лечения Азалептолом развиваются симптомы

возможного нарушения функции печени, такие как тошнота, рвота и/или анорексия, нужно провести исследование функциональных печеночных проб. Если повышение полученных значений является клинически значимым (более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН)) или если развиваются симптомы желтухи, лечение препаратом Азалептол следует прекратить. Лечение можно возобновить только тогда, когда показатели результатов функциональных печеночных проб возвращаются в норму. В таких случаях после повторного применения препарата Азалептол следует тщательно контролировать печеночную функцию.

Азалептол проявляет антихолинергическую активность, что может привести к развитию нежелательных эффектов во всем организме. Тщательный мониторинг необходим при наличии закрытоугольной глаукомы и увеличения предстательной железы. Вероятно, из-за своих антихолинергических свойств Азалептол может приводить к нарушению перистальтики кишечника различной степени тяжести: от запора до кишечной непроходимости, каловой пробки и паралитической непроходимости кишечника. Эти случаи могут быть летальными. Особая осторожность необходима для пациентов с наличием в анамнезе заболеваний толстой кишки или хирургического вмешательства в нижней части брюшной полости, которые получают сопутствующие лекарственные средства, что заведомо могут стать причиной запора (особенно препараты с антихолинергическими свойствами, такие как некоторые антипсихотические препараты, антидепрессанты и антипаркинсонические средства), поскольку такие препараты могут ухудшить ситуацию.

Во время терапии препаратом Азалептол пациенты могут испытывать транзиторное повышение температуры тела выше 38 °С с пиком заболеваемости в первые 3 недели лечения. Такое повышение температуры, как правило, доброкачественное. Это может быть связано с увеличением или уменьшением количества лейкоцитов в крови. Пациентов с повышенной температурой тела нужно тщательно обследовать, чтобы исключить возможность развития инфекции, которая лежит в основе этого явления, или возможность развития агранулоцитоза. У пациентов с высокой температурой тела следует рассматривать возможность развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Если данный диагноз подтвержден, применение препарата следует немедленно отменить и принять соответствующие лечебные меры.

Поскольку применение препарата Азалептол может быть связано с развитием тромбоэмболии, следует избегать иммобилизации пациентов. При применении антипсихотических средств может возникнуть венозная тромбоэмболия (ВТЭ). Поскольку у пациентов, получавших антипсихотические препараты, выявляются приобретенные факторы риска ВТЭ, все возможные факторы риска развития ВТЭ нужно определить до и во время лечения Азалептолом и провести профилактические меры по этому поводу.

После внезапного прекращения применения клозапина были зарегистрированы острые реакции отмены препарата, поэтому рекомендуется постепенная его отмена. Если есть необходимость во внезапном прекращении приема препарата (например, из-за развития лейкопении), за пациентом следует тщательно наблюдать с целью выявления повторного появления психотических симптомов и симптомов, связанных с возобновлением холинергической активности, таких как профузное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея.

Применение пациентам с 60 лет

Начинать лечение пациентам пожилого возраста рекомендуется с самой низкой дозы препарата (12,5 мг один раз в сутки в первый день лечения), затем дозу можно увеличивать до 25 мг в день.

Лечение препаратом Азалептол может сопровождаться появлением ортостатической гипотензии; тахикардии, которая может быть устойчивой. Пациенты в возрасте от 60 лет, особенно с ослабленной сердечно-сосудистой системой, могут быть более восприимчивыми к этим эффектам.

Пациенты пожилого возраста могут быть также более восприимчивыми к антихолинергическим эффектам препарата Азалептол, таким как задержка мочи и запор.

Пациенты с 60 лет с деменцией

Пациенты пожилого возраста с деменцией, получающие лечение антипсихотическими препаратами, имеют незначительный повышенный риск летального исхода по сравнению с теми пациентами, которые не получают лечения. Как факторы риска в литературных

источниках приведены наличие сердечной аритмии, легочные заболевания (например пневмония, с аспирацией или без нее). Имеющихся данных недостаточно, чтобы дать точную оценку точной величины риска; причина повышенного риска остается на данное время неизвестной.

Азалептол не одобрен для лечения расстройств поведения, связанных с деменцией, у пациентов с 60 лет.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Относительно клозапина имеются лишь ограниченные клинические данные о влиянии препарата на беременность. Исследования, проведенные на животных, не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие препарата на беременность, эмбриональное/фетальное развитие, течение родов или послеродовое развитие. При применении препарата беременным следует соблюдать осторожность и назначать только в случае, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск для плода.

Неонатальная экспозиция антипсихотических препаратов (в том числе клозапина) в течение III триместра беременности приводит к риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены препарата, которые могут варьировать по тяжести и длительности после родов. Сообщалось о случаях возбуждения, артериальной гипертензии, тремора, сонливости, нарушений со стороны дыхания или расстройств питания. Таким образом, новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

Кормления грудью

Исследования, проведенные на животных, показывают, что клозапин проникает в грудное молоко животных и влияет на потомство, находящегося на грудном вскармливании. Женщинам, которые получают лечение препаратом Азалептол, не следует кормить грудью.

Женщины репродуктивного возраста

В результате перехода с другого нейролептика на Азалептол возможно восстановление нормальной менструальной функции. Поэтому, женщины репродуктивного возраста должны пользоваться соответствующей контрацепцией.

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

В связи со способностью препарата Азалептол выявлять седативный эффект и снижать порог пароксизмов пациентам следует избегать вождения автомобиля или работы с механизмами, особенно в первые недели лечения.

Способ применения и дозы.

Дозы препарата подбирать индивидуально. Для каждого пациента следует применять минимальную эффективную дозу.

Начинать лечение препаратом Азалептол необходимо только тогда, когда у пациента общее количество лейкоцитов составляет $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$) и показатели находятся в пределах стандартизированного нормального диапазона значений.

Коррекция дозы показана пациентам, которые также получают лекарственные средства, вступающие в фармакодинамическое и фармакокинетическое взаимодействие с препаратом Азалептол, такие как бензодиазепины или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Рекомендовано следующее дозирование.

Устойчива к терапии шизофрения

Начальная доза

В первый день назначать 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) один или два раза, и одну или две таблетки 25 мг на второй день. При условии хорошей переносимости дозу можно увеличивать постепенно на 25-50 мг/сутки до достижения дозы 300 мг/сутки в течение 2-3 недель. После этого при необходимости суточную дозу можно увеличить до 50-100 мг с интервалами два раза в неделю или, желательнее, еженедельно.

Терапевтический диапазон

У большинства пациентов наступления антипсихотического эффекта можно ожидать при дозе 300-450 мг/сутки, которую следует разделить на несколько приемов. У некоторых пациентов адекватными могут оказаться меньшие суточные дозы, в то время как другие могут потребовать до 600 мг/сутки.

Общую суточную дозу можно разделить на неравные дозы, наибольшую из них нужно принять перед сном.

Максимальная доза

Для достижения полного терапевтического эффекта некоторым пациентам могут потребоваться более высокие дозы; в таких случаях целесообразно постепенное увеличение дозы (т.е. прирост дозы не должен превышать 100 мг) до достижения 900 мг/сутки. Увеличение количества нежелательных реакций (в частности пароксизмов) возможно при дозах, превышающих 450 мг/сутки.

Поддерживающая доза

После достижения максимального терапевтического эффекта состояние многих пациентов можно эффективно поддерживать с помощью более низких доз препарата. Для этого рекомендуется постепенно уменьшать дозу препарата. Лечение нужно проводить в течение не менее 6 месяцев. Если суточная доза препарата не превышает 200 мг, может быть целесообразным одноразовый вечерний прием препарата.

Отмена терапии

В случае запланированного прекращения лечения Азалептолом рекомендуется постепенное снижение дозы в течение 1-2 недель. При необходимости резкой отмены препарата (например, через лейкопению) следует внимательно наблюдать за пациентом из-за возможную обострения психотической симптоматики или симптоматики, связанной с холинергическим рикошет-эффектом (например, усиленное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея).

Восстановление терапии

Если после последнего приема препарата Азалептол прошло более 2 дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы 12,5 мг (половина 25 мг таблетки) один или два раза в первый день. Если эта доза препарата переносится хорошо, повышение дозы до достижения терапевтического эффекта можно осуществлять быстрее, чем рекомендуется для первоначального лечения. Однако если у больного в первоначальный период лечения отмечалась остановка дыхания или сердечной деятельности, но затем дозу препарата удалось успешно довести до терапевтической, повторное повышение дозы следует осуществлять очень осторожно.

Переход с предыдущего лечения нейролептиками на терапию препаратом Азалептол

Как правило, Азалептол не следует назначать в комбинации с другими нейролептиками. Если же лечение препаратом Азалептол необходимо начать пациенту, который уже проходит лечение нейролептиками перорально, рекомендуется, по возможности, сначала прекратить лечение другим нейролептиком, постепенно снижая дозу в течение одной недели. Лечение препаратом Азалептол может быть начато, как описано выше, не ранее чем через 24 часа после полного прекращения приема другого нейролептика.

Риск рецидива суицидальных попыток

Рекомендации по дозировке и способу применению такие же, как и при лечении устойчивой к терапии шизофрении.

Психотические расстройства в течение терапии болезни Паркинсона

Начальная доза не должна превышать 12,5 мг/сутки (половина 25 мг таблетки), принятая как разовая доза вечером. Дальнейшие увеличения дозы должны быть на 12,5 мг, с максимальным увеличением в 2 раза за неделю до 50 мг – дозы, которую следует достигать к концу 2-ой недели. Общую суточную дозу следует преимущественно принимать однократно вечером.

Средняя эффективная доза, как правило, составляет от 25 мг до 37,5 мг/сутки. Если лечение в течение не менее одной недели в дозе 50 мг/сутки не обеспечивает удовлетворительного терапевтического ответа, дозу можно осторожно увеличивать на 12,5 мг в неделю.

Дозу 50 мг/день следует превышать только в исключительных ситуациях, а максимальная доза никогда не должна превышать 100 мг/сутки.

Увеличение дозы следует ограничить или прекратить, если возникает ортостатическая гипотензия, чрезмерный седативный эффект или спутанность сознания. Артериальное давление необходимо контролировать в течение первых недель лечения.

Когда полная ремиссия психотической симптоматики продолжается в течение по крайней мере 2 недели, можно увеличить дозу нейролептика, если увеличение базируется на моторном статусе. Если этот подход приводит к рецидиву психотических симптомов, дозу Азалептола можно увеличить с приростами 12,5 мг/неделя до максимальной дозы 100 мг/сутки, принимая в виде разовой дозы или в два приема.

Завершение терапии

Рекомендуется постепенное снижение дозы на 12,5 мг по крайней мере за 1 неделю (лучше – за две недели). Лечение следует немедленно прекратить при возникновении нейтропении или агранулоцитоза. В этой ситуации необходим тщательный психический контроль за пациентом, поскольку симптомы могут быстро восстановиться.

Применение пациентам пожилого возраста

Рекомендуется начинать лечение с особенно низкой дозы препарата (в первый день – 12,5 мг однократно) с последующим повышением дозы не более чем на 25 мг в сутки.

Применение пациентам с сердечно-сосудистыми нарушениями

Рекомендуется начинать лечение с низкой дозы препарата (в первый день – 12,5 мг один раз в сутки) с последующим медленным и небольшим повышением дозы.

Применение пациентам с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью начальная доза должна составлять в первый день – 12,5 мг один раз в сутки с последующим медленным и небольшим повышением дозы.

Применение пациентам с печеночной недостаточностью

Пациенты с печеночной недостаточностью должны применять препарат с осторожностью и регулярно мониторировать показатели функции печени.

Дети.

Безопасность и эффективность лечения Азалептолом для детей не установлены, поэтому препарат не следует применять детям.

Передозировка.

Большинство летальных случаев при передозировке были обусловлены сердечной недостаточностью или аспирационной пневмонией и возникли после приема доз препарата, превышающих 2000 мг. Были сообщения о пациентах, которые выздоровели после передозировки, вызванной приемом более 10000 мг. Однако у нескольких взрослых пациентов, преимущественно у тех, кто раньше не использовал клозапин, прием препарата всего лишь в дозе 400 мг привел к развитию коматозных состояний, угрожающих жизни, и в одном случае – к летальному исходу.

У детей младшего возраста прием 50-200 мг приводил к выраженному седативному эффекту или коме, но без летального исхода.

Признаки и симптомы.

Сонливость, летаргия, кома, арефлексия, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, делирий, экстрапирамидные симптомы, повышение рефлексов, судороги; повышенное слюноотделение, расширение зрачка, нечеткость зрения; колебания температуры; артериальная гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмия; аспирационная пневмония, одышка, угнетение или нарушение дыхания.

Лечение.

Специфический антидот неизвестен. Показаны такие неспецифические меры: немедленное и повторное промывание желудка и/или дальнейшее введение активированного угля в течение 6 часов после применения препарата. Перитонеальный диализ и гемодиализ вряд ли будут эффективными; кардиореспираторная интенсивная терапия (ЭКГ, постоянный мониторинг); постоянный контроль электролитов и кислотно-щелочного равновесия. Применение эпинефрина следует избегать при лечении артериальной гипотензии из-за возможности развития эффекта «обратного эпинефрина».

При антихолинергическом эффекте применять парасимпатомиметические агенты физостигмина (проникает через гематоэнцефалический барьер), пиридостигмин или неостигмин.

При аритмии применять препараты калия, бикарбонат калия или дигиталис в зависимости от симптомов; хинидин или прокаинамид противопоказаны.

При артериальной гипотензии проводить инфузию альбумина или плазмозаменителей. Допамин или ангиотензин являются наиболее эффективными стимуляторами. Адреналин и другие бета-симпатомиметики противопоказаны (возможно увеличение вазодилатации).

В случае судорог применять диазепам внутривенно или фенитоин внутривенно медленно. Барбитураты длительного действия противопоказаны.

Из-за возможности развития задержки реакций за пациентом следует наблюдать как минимум 5 дней.

Побочные реакции.

В основном профиль нежелательных явлений при применении клозапина является предсказуемым благодаря его фармакологическим свойствам. Важным исключением является способность препарата вызывать развитие агранулоцитоза. Из-за этого риска назначения препарата ограничивается применением для лечения шизофрении, резистентной к лечению другими лекарственными средствами, и психоза, что наблюдается при терапии болезни Паркинсона, в случае, если стандартное лечение оказалось неэффективным. Хотя мониторинг по показателям крови является важной частью наблюдения за пациентами, которые получают клозапин, врач должен знать о других редких, но серьезных побочных реакциях, которые могут быть диагностированы на ранних стадиях развития только путем тщательного наблюдения за пациентом и опроса пациента, с целью предотвращения заболеваемости и летальности.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: снижение общего количества лейкоцитов, нейтропения, эозинофилия; лейкоцитоз, агранулоцитоз; анемия, лимфопения; тромбоцитопения, тромбоцитоз.

Гранулоцитопения и/или агранулоцитоз являются возможными осложнениями терапии Азалептолом. Хотя агранулоцитоз в большинстве случаев проходит после отмены лечения, он может привести к сепсису и оказаться летальным. Для предупреждения развития агранулоцитоза, опасного для жизни, необходимо быстро отменить прием Азалептола. Для этого нужно регулярно контролировать количество лейкоцитов в крови.

Нарушение обмена веществ: увеличение массы тела; нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет; тяжелая гипергликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома, даже у тех пациентов, у которых в анамнезе не было гипергликемии или сахарного диабета; гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Во время лечения клозапином сообщалось о нарушении толерантности к глюкозе и/или развитии или обострении сахарного диабета. У пациентов, которые ранее в анамнезе не имели гипергликемии и получающих лечение клозапином, были зарегистрированы случаи тяжелой гипергликемии, приводящие к развитию кетоацидоза/гиперосмолярной комы. Уровни глюкозы возвращались в норму у большинства пациентов после прекращения лечения клозапином; при повторном назначении препарата иногда гипергликемия наблюдалась снова. Хотя большинство пациентов имели факторы риска развития инсулин-независимого сахарного диабета, случаи гипергликемии также были зарегистрированы у пациентов, у которых о факторах риска ничего не было известно.

Нарушения психики: дизартрия; дисфемия; беспокойство, возбуждение.

Со стороны нервной системы: сонливость и седативный эффект, головокружение; нечеткость зрения, головная боль, тремор, ригидность мышц, акатизия, экстрапирамидальные симптомы, эпилептические приступы, судороги, миоклонические подергивания; спутанность сознания, делирий; поздняя дискинезия, обсессивно-компульсивные симптомы; холинергический синдром (после внезапной отмены препарата); изменения ЭЭГ.

Азалептол может вызывать изменения показателей ЭЭГ, включая комплексы спайков и волн. Препарат снижает судорожный порог в зависимости от дозы и может вызвать миоклонические судороги или генерализованные приступы. С большей вероятностью эти симптомы развиваются при быстром увеличении дозы и у пациентов с эпилепсией, которая была раньше.

В таких случаях необходимо уменьшить дозу и при необходимости назначить противосудорожную терапию.

Были сообщения о возникновении судорог с летальным исходом. При назначении других противосудорожных препаратов следует рассмотреть возможность фармакокинетического взаимодействия. У пациентов, получающих лечение препаратом Азалептол, возможен делирий.

Сообщалось о появлении поздней дискинезии у пациентов, получавших лечение клозапином вместе с другими нейролептиками. При приеме клозапина улучшались симптомы поздней дискинезии, что развивались на фоне приема других нейролептиков.

Со стороны органов зрения: помутнение зрения.

Со стороны сердца: тахикардия; изменения на ЭКГ; кардиомиопатия, остановка сердца; инфаркт миокарда, который может быть летальным; стенокардия.

Возможны тахикардия и ортостатическая гипотензия с/без синкопе, особенно в первые недели лечения. Распространенность и тяжесть артериальной гипотензии зависят от скорости и величины титрования дозы препарата. Зафиксированы случаи циркуляторного коллапса как результат тяжелой артериальной гипотензии, которая была связана, в частности, со стремительным титрованием дозы препарата, с возможными серьезными последствиями остановки сердца или дыхания.

Во время лечения клозапином наблюдались изменения показателей ЭКГ, похожие на изменения, наблюдавшиеся при применении других антипсихотических препаратов, в том числе угнетение сегмента S-T и сглаживания или инверсия T-волны, которые возвращались в норму после прекращения применения клозапина. Клиническое значение этих изменений остается неясным. Однако, такие нарушения были выявлены у пациентов с миокардитом, что следует принять во внимание.

Были получены отдельные сообщения об аритмии, перикардите/перикардальном выпоте и миокардите, которые иногда были летальными.

В большинстве случаев миокардит наблюдался в течение первых 2-х месяцев от начала лечения клозапином. Кардиомиопатия в целом развивалась в ходе лечения позже.

Одновременно с некоторыми случаями миокардита и перикардита/перикардального выпота были зарегистрированы случаи эозинофилии; однако в настоящее время остается неизвестным, является ли эозинофилия надежным предвестником развития кардита.

Признаки и симптомы миокардита или кардиомиопатии включают стойкую тахикардию в покое, сердцебиение, аритмию, боль в грудной клетке и другие признаки и симптомы сердечной недостаточности (например, необъяснимая утомляемость, одышка, тахипноэ) или симптомы, имитирующие инфаркт миокарда.

Летальные внезапные, необъяснимые случаи, как известно, встречаются среди психически больных пациентов, получающих обычные антипсихотические препараты, а также среди психиатрических пациентов, не получающих лечения. Такие летальные случаи встречались у пациентов, получавших лечение клозапином.

Были зарегистрированы явления желудочковой тахикардии и удлинение интервала QT, которые могут быть связаны с желудочковой тахикардией типа «пируэт», хотя убедительной причинно-следственной связи с применением этого лекарственного средства не выявлено.

Со стороны сосудистой системы: артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, синкопе; тромбоэмболия; венозная тромбоэмболия.

Со стороны дыхательной системы: аспирация пищи (попадание в дыхательные пути), пневмония и инфекции нижнего отдела дыхательных путей, которые могут быть летальными; угнетение или остановка дыхания с или без циркуляторного коллапса; заложенность носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, гиперсаливация; тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту; дисфагия; увеличение слюнной железы, непроходимость кишечника, паралитическая кишечная непроходимость, задержка кала; диарея; дискомфорт в животе/изжога/диспепсия.

Аспирация пищи может возникнуть у пациентов с дисфагией или вследствие острой передозировки препарата.

Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы: повышение печеночных ферментов; гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит; фульминантный некроз печени; печеночный стеатоз; печеночный некроз, гепатотоксичность; гепатофиброз;

цирроз печени; нарушения функций печени, включая гепатоцеллюлярные, холестатические или смешанные поражения печени, печеночная недостаточность, которая может быть летальной, и требует трансплантации печени.

Если развивается желтуха, применение препарата Азалептол следует прекратить. Сообщалось о развитии острого панкреатита.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные реакции.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: мышечные спазмы; мышечная слабость; миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: недержание мочи, задержка мочи; интерстициальный нефрит; ночной энурез; почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы: приапизм.

Общие нарушения: повышенная утомляемость, повышение температуры тела, доброкачественная гипертермия, нарушения регуляции потоотделения и температуры тела; злокачественный нейролептический синдром; внезапный летальный случай по невыясненным причинам, реакции гиперчувствительности.

Случаи злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) были зарегистрированы у пациентов, получавших клозапин или в виде монотерапии, или в комбинации с препаратами лития или другими активными веществами, влияющие на функции центральной нервной системы.

Сообщалось о случаях развития острых реакций отмены препарата.

Лабораторные показатели: повышение уровня креатинфосфокиназы.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния: синдром отмены препарата у новорожденных.

Срок годности. 3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере; по 5 блистеров в пачке из картона.

По 50 таблеток в контейнере; по 1 контейнеру в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местоположение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

20300, Украина, г. Умань Черкасской обл., ул. Мануильского, 8.