

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЗАЛЕПТОЛ

(AZALEPTOL)

Склад:

діюча речовина: клозапін;

1 таблетка містить клозапіну 25 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат, крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, повідон 25.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 25 мг – одношарові таблетки круглої форми, з плоскими верхньою та нижньою поверхнями, краї яких скошені, світло-жовтого або світло-жовтого з зеленуватим відтінком кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість. На розламі під лупою видно відносно однорідну структуру;

таблетки по 100 мг – одношарові таблетки круглої форми, з плоскими верхньою та нижньою поверхнями, краї яких скошені, з рискою, світло-жовтого або світло-жовтого з зеленуватим відтінком кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість. На розламі під лупою видно відносно однорідну структуру.

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні препарати. Код АТХ N05A H02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Азалептол – це антипсихотичний засіб, який відрізняється від класичних антипсихотичних препаратів.

Фармакологічні експерименти продемонстрували, що клозапін не індукує каталепсію та не пригнічує стереотипну поведінку, спричинену введенням апоморфіну або амфетаміну. Препарат чинить тільки слабку блокуючу дію на допамінові D₁-, D₂-, D₃- і D₅-рецептори, але проявляє високу ефективність стосовно D₄-рецепторів, а також чинить анти-альфа-

адренергічну, антихолінергічну, антигістамінну дію та пригнічує реакцію активації. Він також проявляє антисеротонінергічні властивості. Клінічно Азалептол проявляє швидкий і виражений седативний ефект і чинить сильну антипсихотичну дію, зокрема у пацієнтів із шизофренією, резистентних до лікування іншими лікарськими препаратами. У таких випадках Азалептол ефективний відносно як продуктивної симптоматики шизофренії, так і негативної. У перші 6 тижнів після початку лікування клінічно значуще поліпшення спостерігалось приблизно у третини пацієнтів, а при продовженні терапії до 12 місяців – приблизно у 60 % пацієнтів.

Крім того, було відзначено покращення в деяких аспектах когнітивної дисфункції. Порівняно зі стандартними нейролептиками при застосуванні клозапіну значно зменшився ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів із шизофренією або шизоафективними порушеннями. Тяжкі екстрапірамідні реакції, такі як гостра дистонія, паркінсоноподібні побічні ефекти та акатизія, виникають рідко. На відміну від стандартних нейролептиків, Азалептол не підвищує або майже не підвищує рівні пролактину, що дає можливість уникнути таких небажаних ефектів як гінекомастія, аменорея, галакторея та імпотенція.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Всмоктування Азалептолу після перорального застосування становить 90-95 %. Ні швидкість, ні ступінь всмоктування не залежать від прийому їжі. При першому проходженні Азалептол зазнає помірного метаболізму; біодоступність становить 50-60 %.

Розподіл

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

Біотрансформація/метаболізм

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

Виведення

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

Лінійність/нелінійність

Було відзначено, що в період рівноважного стану при підвищенні дози препарату з 37,5 мг до 75 мг і 150 мг двічі на добу спостерігається лінійне дозозалежне збільшення площі під кривою «концентрація у плазмі крові/час» (AUC), а також збільшення максимальних і мінімальних

концентрацій у плазмі крові.

Фармакокінетика окремих груп пацієнтів

Незважаючи на те, що немає досліджень фармакокінетики та біотрансформації, необхідно з особливою обережністю застосовувати препарат пацієнтам із порушеннями функції печінки, захворюваннями жовчовивідних шляхів та нирок. При тяжкому перебігу захворювань застосування препарату протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

Стійка до терапії шизофренія

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

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

Непереносимість стандартних нейролептиків – це стан, коли відбуваються тяжкі некеровані небажані ефекти неврологічного характеру (екстрапірамідні симптоми або пізня дискінезія), які роблять неможливою ефективну нейролептичну терапію із застосуванням стандартних нейролептиків.

Ризик рецидиву суїцидальних спроб

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

Психотичні розлади протягом терапії хвороби Паркінсона

Азалептол показаний для лікування психотичних розладів, що розвиваються у період хвороби Паркінсона, якщо стандартна терапія виявилася неефективною.

Еефективність стандартної терапії визначається як відсутність контролю над психотичними симптомами та/або поява функціонально неприйнятної посиленості вираженості моторних симптомів після застосування нижченаведених заходів:

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до клоzapіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- неможливість регулярно контролювати показники крові у пацієнта;
- токсична або ідіосинкратична гранулоцитопенія/агранулоцитоз в анамнезі (за винятком розвитку гранулоцитопенії або агранулоцитозу внаслідок хіміотерапії, перенесеної раніше);
- агранулоцитоз в анамнезі, індукований клоzapіном;
- порушення функції кісткового мозку;
- епілепсія, що не піддається контролю;
- алкогольний або інші токсичні психози, медикаментозні інтоксикації, коматозні стани;
- судинний колапс та/або пригнічення ЦНС будь-якої етіології;
- тяжкі порушення з боку нирок або серця (наприклад міокардит);
- гострі захворювання печінки, що супроводжуються нудотою, втратою апетиту або жовтяницею; прогресуючі захворювання печінки, печінкова недостатність;
- паралітична непрохідність кишечника;
- одночасне застосування з препаратами, які, як відомо, можуть спричинити виникнення агранулоцитозу; не слід також одночасно застосовувати депо-нейролептики.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Одночасно з Азалептолом не слід застосовувати препарати, які виявляють істотний пригнічувальний вплив на функцію кісткового мозку. Не слід одночасно застосовувати препарат з депо-нейролептиками тривалої дії (які мають міелосупресивний потенціал), оскільки ці речовини не можуть бути швидко виведені з організму при необхідності, наприклад у разі нейтропенії.

Азалептол може посилювати дію алкоголю та інгібіторів моноаміноксидази (МАО) на ЦНС, а також депресивні ефекти на ЦНС наркотичних засобів, антигістамінних препаратів і бензодіазепінів. Повідомлялось про летальні випадки після застосування комбінації клоzapіну та цих речовин (в тому числі метадону). Особлива обережність потрібна, коли Азалептол призначають у комбінації з бензодіазепінами або іншими психотропними препаратами, оскільки в таких випадках підвищується ризик розвитку судинного колапсу, який інколи може бути тяжким та призводити до зупинки серця або дихання. Невідомо, чи можна попередити серцевий або дихальний колапс за допомогою корекції дози.

Одночасне застосування літію або інших лікарських засобів, що діють на ЦНС, підвищує ризик зловласного нейролептичного синдрому.

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

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

Препарат може знижувати судомний поріг, що зумовлює необхідність у корекції дозування протиепілептичних препаратів. Рідко надходили повідомлення про тяжкі епілептичні напади, включаючи перші епізоди судомних нападів та окремі випадки делірію після одночасного застосування препарату Азалептол та вальпроєвої кислоти. Ці ефекти можуть бути зумовлені фармакодинамічною взаємодією, механізм якої на сьогоднішній день не встановлено.

Препарат може підвищувати плазмові концентрації речовин, що значною мірою зв'язуються з білками плазми (наприклад, варфарину та дигоксину) за рахунок їх витіснення із плазмових білкових комплексів. За потреби слід відкоригувати дозування речовин, що зв'язуються з білками.

Рекомендується з обережністю призначати препарат одночасно з лікарськими засобами, які збільшують інтервал QTс або призводять до розвитку електролітного дисбалансу.

Фармакокінетичні взаємодії

Клозапін є субстратом для багатьох ізоферментів CYP450, зокрема, 3A4, 1A2 та 2D6. Це зводить до мінімуму ризик метаболічних взаємодій внаслідок впливу на окрему ізоформу. Попри це, необхідний ретельний моніторинг рівнів клозапіну в плазмі крові у пацієнтів, які одночасно приймають інші лікарські засоби, яким притаманна афінність до одного або декількох із цих ферментів.

Одночасне застосування речовин, що впливають на ці ізоферменти, може призвести до зростання або зниження рівнів клозапіну в плазмі крові та/або одночасно введених речовин.

Теоретично, клозапін може спричиняти підвищення плазмових рівнів трициклічних антидепресантів, фенотіазинів та антиаритмічних засобів класу 1с, що, як відомо, зв'язуються з цитохромом P450 2D6. Може виникнути необхідність застосування означених препаратів у менших дозах. Однак на сьогоднішній день не надходило повідомлень про клінічно значущі взаємодії.

Комбінація препарату Азалептол з речовинами, що впливають на активність ізоферментів CYP450, може зумовити зниження або зростання рівнів клозапіну в плазмі крові:

Інгібітори

- Одночасне застосування інгібіторів ферментів, таких як циметидин (інгібітор CYP1A2, 3A4 та 2D6) або еритроміцин (інгібітор CYP3A4), кларитроміцин, азитроміцин, флувоксамін (1A2), перазин (1A2), цiproфлксацин (1A2) або пероральні контрацептиви (1A2, 3A4, 2C19), з високими дозами препарату Азалептол асоціюється з підвищенням рівня клозапіну в плазмі крові та зростанням частоти небажаних ефектів.

- Надходили повідомлення про підвищення рівнів клозапіну в плазмі крові у пацієнтів, які приймали препарат у комбінації з флувоксаміном (інгібітор CYP3A4 та CYP1A2; підвищення до 10 разів) або з іншими селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (I33C), такими як пароксетин (інгібітор CYP1A2, 2D6), сертралін (інгібітор CYP2C8/9, 2D6), флуоксетин (інгібітор CYP2D6, підвищення до 2 разів) або циталопрам (можливо, слабкий інгібітор CYP1A2 із, можливо, найнижчим серед усіх I33C потенціалом клінічно значущої взаємодії). Однак, були отримані повідомлення про клінічно значущі взаємодії після одночасного застосування

циталопраму та клозапіну. Підвищення концентрації клозапіну також спостерігалось у пацієнтів, які приймали цей лікарський засіб у комбінації з венлафаксином.

- Азольні антимікотичні засоби та інгібітори протеаз є потужними інгібіторами/індукторами CYP3A4. Можна також очікувати, що ці препарати спричинятимуть клінічно значущі взаємодії з клозапіном. Проте на сьогоднішній день повідомлення про такі взаємодії не надходили.

Субстрати

- Кофеїн (субстрат CYP1A2) може підвищувати рівні клозапіну в плазмі крові. Рівні клозапіну в плазмі крові знижуються приблизно на 50% після п'яти днів без прийому кофеїну. Про це слід пам'ятати, якщо змінюється кількість чашок кави або чаю, які випиваються щодня. Значне зростання рівнів клозапіну та N-десметилклозапіну спостерігалось після одночасного прийому 2x250 мг ципрофлоксацину. Також повідомлялося про взаємодії з норфлоксацином та еноксацином.

Індуктори

- Лікарські засоби, що індуюють P450 CYP3A4 (наприклад, карбамазепін та рифампіцин), можуть знижувати рівні клозапіну в плазмі крові. Припинення одночасного прийому карбамазепіну призводило до зростання рівнів клозапіну в плазмі крові.
- Встановлено, що одночасне застосування фенітоїну зумовлює зниження рівнів клозапіну в плазмі крові, що призводить до зменшення ефективності раніше ефективної дози препарату Азалептол.
- Тютюнопаління індуює CYP1A2. Різка відмова від куріння у завзятих курців, таким чином, може призвести до зростання рівнів клозапіну в плазмі крові, та до збільшення частоти небажаних ефектів.
- Омепразол є індуктором CYP1A2 та CYP3A4, а також інгібітором CYP2C19. Отримано окремі повідомлення про взаємодії з інгібіторами протонної помпи (підвищення концентрацій клозапіну після прийому омепразолу та пантопразолу або комбінації ланзопразолу та пароксетину).

Особливості застосування.

Потенційно тяжкими небажаними ефектами лікування препаратом Азалептол є гранулоцитопенія та агранулоцитоз, що спостерігається із частотою 3 % та 0,7 % відповідно. Агранулоцитоз може становити загрозу для життя.

Частота агранулоцитозу та коефіцієнт смертності у пацієнтів, у яких розвивається агранулоцитоз, суттєво знизилися з моменту впровадження моніторингу кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів. Тому нижчезазначені запобіжні заходи є обов'язковими.

Отже, препарат Азалептол можна застосовувати тільки пацієнтам з шизофренією або пацієнтам з психотичними розладами, які розвиваються у період хвороби Паркінсона, пацієнтам, які продемонстрували відсутність відповіді або неадекватну реакцію на інші нейролептики або у яких розвиваються тяжкі екстрапірамідні побічні ефекти (зокрема пізня дискінезія) при прийомі інших нейролептиків.

Препарат Азалептол також можна застосовувати пацієнтам з шизофренією та шизоафективним розладом, яким, з огляду на історію хвороби або поточну клінічну картину, загрожує довгостроковий ризик рецидиву суїцидальної поведінки.

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

- пацієнти на вихідному рівні мають нормальну кількість лейкоцитів (загальна кількість лейкоцитів $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) та нормальну лейкоцитарну формулу та
- обчислення загальної кількості лейкоцитів у пацієнтів та, якщо можливо, 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.

Пацієнтам з медикаментозно індукованою дискразією крові в анамнезі ні в якому разі не слід призначати препарат Азалептол (див. «Протипоказання»).

Лікарі, які призначають цей препарат, повинні чітко дотримуватися рекомендацій щодо заходів безпеки.

Під час проведення кожної консультації пацієнту, який отримує Азалептол, потрібно нагадувати про необхідність негайно зв'язатися з лікарем у разі, якщо у пацієнта починає розвиватися будь-яке інфекційне захворювання. Особливу увагу необхідно приділити скаргам, що стосуються грипоподібного стану, таким як гарячка або біль у горлі, а також іншим ознакам інфекції, які можуть свідчити про розвиток нейтропенії. Пацієнти та особи, які доглядають за ними, повинні бути проінформовані, що у разі появи будь-якого з цих симптомів пацієнтам необхідно негайно провести аналіз крові з підрахунком кількості клітин.

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. 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.

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.

Зниження кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів

Якщо у перші 18 тижнів 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. Така сама схема застосовується, якщо після 18 тижнів терапії показники кількості лейкоцитів знижуються до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) та $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($2500/\text{мм}^3$), абсолютна кількість нейтрофілів – до $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$) та $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

Крім того, якщо відзначається істотне зниження кількості лейкоцитів порівняно з початковим рівнем, необхідно провести повторне визначення кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули. «Значне зниження» визначається як однократне зниження кількості лейкоцитів до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) або більше, або загальне зниження до $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) або більше протягом трьох тижнів.

Негайне припинення лікування препаратом Азалептол є обов'язковим, якщо кількість лейкоцитів є меншою, ніж $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), або АКН менша, ніж $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) після 18 тижнів. Надалі кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу крові слід підраховувати щодня, а пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом щодо розвитку грипозних симптомів або інших симптомів, що вказують на наявність інфекції. Після припинення застосування препарату Азалептол аналіз гематологічних показників потрібно проводити до їх відновлення.

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.

Якщо можливо, пацієнта слід госпіталізувати до спеціалізованого гематологічного відділення; можуть бути показані захисна ізоляція та застосування GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора) або G-CSF (гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора). Лікування колонієстимулюючим фактором рекомендується припиняти після збільшення кількості нейтрофілів до рівня, що перевищує $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

У випадку розвитку інфекції необхідно негайно розпочати антибактеріальну терапію через ризик септичного шоку.

Пацієнтам, у яких застосування препарату Азалептол було припинено в результаті зниження кількості лейкоцитів або АКН (див. вище), не слід повторно призначати цей препарат. Рекомендується підтвердити результати загального аналізу крові, провівши це обстеження два дні поспіль. Однак препарат Азалептол слід відмінити вже після отримання результатів першого аналізу крові.

Рецепти, призначені лікарем, для отримання препарату Азалептол слід помітити як "ПАК" (повний аналіз крові).

Препарат Азалептол необхідно відмінити, якщо кількість еозинофілів перевищує $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$; див. «Побічні реакції»); терапію можна поновити тільки після зменшення кількості еозинофілів до значення нижче $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

У випадку тромбоцитопенії (див. «Побічні реакції») препарат Азалептол слід відмінити, якщо кількість тромбоцитів знижується нижче $50 \times 10^9/\text{л}$ ($50\,000/\text{мм}^3$).

Кардіотоксичність

Початкова доза для пацієнтів із серцевими захворюваннями повинна бути низькою (12,5 мг одноразово у перший день). Збільшувати дозу слід повільно і поступово (див. «Спосіб застосування та дози»). Препарат протипоказаний пацієнтам із тяжкими серцево-судинними захворюваннями (див. «Протипоказання»). Пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі або з виявленими під час медичного обстеження відхиленнями у серцево-судинній системі слід направити на консультацію до спеціаліста щодо подальшого обстеження, яке має включати ЕКГ (див. «Протипоказання»). Такі пацієнти можуть приймати препарат Азалептол, тільки якщо очікувана користь значно перевищує ризики. Лікар має розглянути необхідність проведення ЕКГ до лікування.

Під час проведення лікування препаратом Азалептол може розвинути *ортостатична гіпотензія* з/без синкопе. У рідкісних випадках (приблизно в 1 на 3000 пацієнтів) колапс може бути тяжким та може супроводжуватися зупинкою серця та/або дихання з можливим летальним наслідком. 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.

Тахікардія, що виникає у спокої і супроводжується аритмією, задишка або симптоми серцевої недостатності можуть зрідка спостерігатися у перші два місяці лікування, і дуже рідко – після цього (дивіться «Побічні реакції»). Якщо виникають ці симптоми, особливо у період підвищення дози, слід якомога швидше провести діагностику, щоб виключити міокардит. Інші симптоми, що можуть спостерігатися на додаток до вищевказаних симптомів, включають симптоми інфаркту міокарда або грипу. Іноді інфаркт міокарда був летальним.

Однак наявні у пацієнта раніше тяжкі захворювання серця значно ускладнюють оцінювання причинно-наслідкового зв'язку.

При підозрі на міокардит або кардіоміопатію застосування препарату Азалептол потрібно негайно відмінити, а пацієнт має одразу звернутися до кардіолога.

Аналогічні ознаки і симптоми можуть також розвинути на більш пізніх етапах терапії і можуть бути пов'язані з кардіоміопатією. У таких випадках показане проведення подальших обстежень. При підтвердженні діагнозу кардіоміопатії застосування препарату Азалептол необхідно відмінити. Пацієнтам, які перенесли клозапін – індукований міокардит або кардіоміопатію, не слід поновлювати прийом цього препарату.

У деяких випадках міокардиту (приблизно 14 %) та перикардиту/перикардіального випоту також повідомлялось про еозинофілію; невідомо, проте, чи є еозинофілія надійним провісником розвитку кардиту.

Можливий розвиток недостатності мітрального клапану у пацієнтів, у яких діагностовано кардіоміопатію на фоні лікування клозапіном. Наявні дані щодо випадків розвитку недостатності мітрального клапану у пацієнтів з кардіоміопатією при терапії клозапіном. В даних випадках при двохмірній ехокардіографії відмічена регургітація слабого і середнього ступеня.

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 майже в 3 рази ризику виникнення цереброваскулярних небажаних явищ спостерігалось при застосуванні деяких атипичних нейролептиків у пацієнтів з деменцією. Механізм виникнення цих явищ невідомий. Підвищений ризик не може бути виключений у разі застосування інших нейролептиків та для інших категорій пацієнтів. Азалептол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику розвитку інсульту.

Епілепсія

Препарат Азалептол може знижувати судомний поріг. Пацієнти, які мають в анамнезі епілепсію, потребують ретельного моніторингу стану на фоні терапії препаратом Азалептол, з огляду на повідомлення про пов'язані з прийомом препарату судомні напади (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У таких випадках дозу слід зменшити та, якщо необхідно, розпочати лікування протиепілептичними засобами.

Пацієнтам, які мають в анамнезі напади судом, лікування слід починати з одноразового прийому 12,5 мг у перший день, а збільшення дози має бути повільним і здійснюватися поступово (див. «Спосіб застосування та дози»).

Підвищення температури тіла

Під час лікування препаратом Азалептол у пацієнтів може розвиватись транзиторне підвищення температури тіла вище 38°C з піком захворюваності у перші три тижні лікування. Це підвищення температури тіла в більшості випадків має доброякісний характер. У деяких випадках воно може асоціюватися зі збільшенням або зі зменшенням кількості лейкоцитів. Пацієнтів з підвищеною температурою тіла слід ретельно обстежити, щоб виключити можливість інфекції або розвиток агранулоцитозу. Причиною високої температури може бути розвиток злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС). Якщо діагностовано ЗНС, лікування препаратом Азалептол слід негайно припинити і розпочати необхідні терапевтичні заходи.

Препарат Азалептол може викликати седативний ефект і збільшення маси тіла, внаслідок чого зростає ризик тромбоемболії; тому таким пацієнтам необхідно уникати зниження рухової активності.

Антихолінергічні ефекти

Препарату Азалептол притаманні антихолінергічні властивості, що можуть спричиняти небажані ефекти на весь організм. Ретельний моніторинг стану пацієнта необхідний при збільшенні передміхурової залози та закритокутової глаукоми. Ймовірно, через свої антихолінергічні властивості препарат Азалептол може спричиняти порушення перистальтики кишечника різної тяжкості: від запору до калової пробки, кишкової непрохідності, паралітичної непрохідності кишківника, ішемії кишечника, некротичного коліту, некрозу кишечника. Рідко ці випадки можуть бути летальними (див. «Побічні реакції»).

Особливої уваги потребують пацієнти з наявністю в анамнезі захворювань товстої кишки або хірургічного втручання у нижній частині черевної порожнини, які отримують супутні препарати, що можуть стати причиною запору (особливо препарати з антихолінергічними властивостями, наприклад: різні нейролептики, антидепресанти, протипаркінсонічні засоби та опіоїди), оскільки у цих пацієнтів можливе погіршення стану. Надзвичайно важливим є визначення та лікування запору, при застосуванні препарату пацієнтам із запорами або непрохідністю кишечника в анамнезі слід додатково призначати профілактичне проносне лікування.

З особливою обережністю необхідно призначати препарат одночасно з іншими бензодіазепінами (або іншими препаратами центральної дії; див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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. Пацієнтам з діагнозом цукровий діабет, які застосовують атипичні антипсихотичні засоби, слід ретельно контролювати рівень глюкози у пацієнтів 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. У пацієнтів, які застосовують Азалептол та у яких розвивається гіперглікемія з такими симптомами, як полідипсія, поліурія, поліфагія або слабкість, можливе порушення толерантності до глюкози. Пацієнтам із симптомами гіперглікемії слід провести тестування рівня глюкози у крові натще. В деяких випадках вдається нормалізувати рівень глюкози в крові після відміни атипових нейролептиків; в інших випадках гіперглікемія вимагає подальшого лікування навіть після припинення прийому нейролептиків.

Для пацієнтів із вираженою гіперглікемією, пов'язаною з лікуванням, слід розглянути можливість припинення застосування Азалептолу.

Дисліпідемія

Небажані явища, пов'язані зі зміною маси тіла, спостерігалися у пацієнтів, які отримували атипові 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.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти із 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 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.

Розлади з боку нирок

Початкова доза для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості повинна бути низькою (12,5 мг один раз на добу у перший день лікування) (див. «Спосіб застосування та дози»).

Застосування пацієнтам віком від 60 років

Розпочинати лікування пацієнтів літнього віку рекомендується з найнижчої дози препарату (див. «Спосіб застосування та дози»).

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 точно оцінити величину ризику; причина підвищеного ризику залишається на сьогодні невідомою.

Підвищений ризик летального наслідку відзначався серед пацієнтів літнього віку (≥ 60 років), які страждали на пов'язані з деменцією психотичні/поведінкові розлади та приймали атипіві нейролептики, порівняно з тими, хто приймав плацебо. Аналіз результатів 17 плацебо-контрольованих досліджень показав, що ризик смертності у цій популяції пацієнтів був у 1,6-1,7 раза вищий, ніж у тих, хто приймав плацебо. Фактори ризику підвищеної смертності у разі застосування нейролептиків включають: седативний ефект, серцево-судинні захворювання (наприклад, аритмія, раптова серцева смерть) або захворювання легень (наприклад, пневмонія з аспірацією або без неї).

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

Симптоми «ефекту рикошету» / відміни

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.

Азалептол містить лактози моногідрат. Пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

В дослідженнях на тваринах спостерігались токсичні ефекти. Клінічні дані щодо застосування препарату вагітним жінкам відсутні. Контрольовані дослідження за участю людей не проводились, тому безпека препарату для вагітних жінок не встановлена.

При застосуванні препарату вагітним слід дотримуватися обережності та призначати тільки у разі, коли очікувана користь від лікування перевищує потенційний ризик для плода.

Жінки репродуктивного віку

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

Нетератогенні ефекти

Неонатальна експозиція антипсихотичних препаратів (у тому числі препарату Азалептол) протягом третього триместру вагітності призводить до ризику розвитку небажаних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни препарату. Повідомлялося про випадки збудження, незвичайне підвищення або зниження м'язового тону, тремору, сонливості, розладів з боку дихання або розладів харчування. Ці ускладнення можуть відрізнятися за тяжкістю; у деяких випадках симптоми минають самі, в інших випадках новонароджені потребують лікування у відділенні інтенсивної терапії та подовження терміну госпіталізації.

Нейрореплетики, в тому числі препарат Азалептол, не слід застосовувати під час вагітності, за винятком випадків, коли це вкрай необхідно. Якщо під час вагітності необхідно припинити лікування препаратом, не слід різко відміняти препарат.

Годування груддю

Дослідження, проведені на тваринах, показують, що клозапін потрапляє у грудне молоко. Жінки, які отримують лікування препаратом Азалептол, не повинні годувати груддю.

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

Препарат Азалептол впливає на швидкість реакцій пацієнта та його здатність керувати транспортними засобами або працювати з інструментами чи механізмами.

Препарат Азалептол чинить седативну дію і може знижувати судомний поріг. Тому пацієнтам слід утримуватися від таких дій, як керування транспортними засобами або користування механізмами, особливо протягом перших тижнів лікування.

Спосіб застосування та дози.

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

Розпочинати лікування препаратом Азалептол необхідно лише тоді, коли у пацієнта загальна кількість лейкоцитів становить $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$) і показники знаходяться у межах стандартизованого нормального діапазону значень.

Корекція дози показана пацієнтам, які також отримують лікарські засоби, що вступають у фармакодинамічну та фармакокінетичну взаємодію з препаратом Азалептол, такі як бензодіазепіни або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Рекомендовано нижчезазначене дозування.

Стійка до терапії шизофренія

Початкова доза

У 1-й день призначають 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) 1 або 2 рази, та 1 або 2 таблетки 25 мг на

2-й день. За умови доброї переносимості дозу можна збільшувати поступово на 25-50 мг/добу до досягнення дози 300 мг/добу протягом 2-3 тижнів. Після цього у разі необхідності добову дозу можна збільшити до 50-100 мг з інтервалами 2 рази на тиждень або, бажано, щотижнево.

Терапевтичний діапазон

У більшості пацієнтів настання антипсихотичного ефекту можна очікувати при дозі 300-450 мг/добу, яку слід розподілити на кілька прийомів. У деяких пацієнтів адекватними можуть виявитися менші добові дози, у той час як інші можуть потребувати до 600 мг/добу.

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

Максимальна доза

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

Підтримуюча доза

Після досягнення максимального терапевтичного ефекту стан багатьох пацієнтів можна ефективно підтримувати за допомогою більш низьких доз препарату. Для цього рекомендовано поступово зменшувати дозу препарату. Лікування потрібно проводити протягом не менше 6 місяців. Якщо добова доза препарату не перевищує 200 мг, може бути доцільним одноразовий вечірній прийом препарату.

Відміна терапії

У випадку запланованого припинення лікування препаратом Азалептол рекомендується поступове зниження дози протягом 1-2 тижнів. При необхідності різкої відміни препарату (наприклад, через лейкопенію) слід ретельно спостерігати за пацієнтом через можливе загострення психотичної симптоматики або симптоматики, пов'язаної з холінергічним рикошет-ефектом (наприклад, посилене потовиділення, головний біль, нудота, блювання та діарея).

Відновлення терапії

Якщо після останнього прийому препарату Азалептол минуло більше 48 годин, потрібно поступове повторне введення препарату для досягнення терапевтичної дози, щоб мінімізувати ризик виникнення седації, пароксизму, ортостатичної гіпотензії та судом. Важливе також повільне титрування дози, оскільки в іншому випадку у пацієнта може виникнути передозування.

Лікування слід повторно розпочати з дози 12,5 мг (половина 25 мг таблетки), що вводиться 1 або 2 рази в перший день. Якщо ця доза препарату переноситься добре, підвищення дози до досягнення терапевтичного ефекту можна здійснювати швидше, ніж рекомендується для початкового лікування. Однак якщо у хворого в початковий період лікування відзначалася зупинка дихання або серцевої діяльності, але потім дозу препарату вдалося успішно довести до терапевтичної, повторне підвищення дози слід здійснювати дуже обережно.

Перехід з попереднього лікування нейролептиками на терапію препаратом Азалептол

Як правило, Азалептол не слід призначати у комбінації з іншими нейролептиками. Якщо ж лікування препаратом Азалептол необхідно розпочати пацієнту, який вже проходить лікування нейролептиками перорально, рекомендується, якщо можливо, спочатку припинити лікування іншим нейролептиком, поступово знижуючи дозу протягом одного тижня. Лікування препаратом Азалептол може бути розпочато, як описано вище, не раніше ніж через 24 годин після повного припинення прийому іншого нейролептика.

Ризик рецидиву суїцидальних спроб

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

Психотичні розлади протягом терапії хвороби Паркінсона

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

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

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

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

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

Завершення терапії

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

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендується розпочинати лікування з особливо низької дози препарату (у 1-й день – 12,5 мг одноразово) з подальшим підвищенням дози не більше ніж на 25 мг на добу.

Застосування пацієнтам із серцево-судинними порушеннями

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

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю

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

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю

Пацієнтам з печінковою недостатністю слід застосовувати препарат з обережністю та регулярно моніторувати показники функції печінки.

Діти.

Безпека та ефективність лікування препаратом Азалептол для дітей не встановлені, тому препарат не слід застосовувати дітям.

Передозування.

Тяжке передозування, випадкове чи здійснене з суїцидальними намірами, становить серйозну небезпеку для пацієнта.

Відомо, що у разі гострого навмисного або випадкового передозування препаратом Азалептол смертність становить приблизно 12 %. Більшість летальних випадків були обумовлені серцевою недостатністю або аспіраційною пневмонією і виникли після прийому доз препарату, що перевищують 2000 мг. Були повідомлення про пацієнтів, які одужали після передозування, спричиненого прийомом понад 10000 мг. Однак у декількох дорослих пацієнтів, переважно у тих, хто раніше не застосовував Азалептол, прийом препарату всього лише в дозі 400 мг призвів до розвитку коматозних станів, що загрожували життю, і в одному випадку – до смерті. У дітей молодшого віку прийом 50-200 мг призводив до вираженого седативного ефекту або коми, але без летального наслідку.

Симптоми.

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

Лікування.

Специфічний антидот невідомий. Показані такі неспецифічні заходи: негайне та повторне промивання шлунка та/або подальше введення активованого вугілля протягом шести годин після застосування препарату. Перитонеальний діаліз та гемодіаліз навряд чи будуть ефективними; кардіореспіраторна інтенсивна терапія (ЕКГ, постійний моніторинг стану пацієнта); постійний контроль електролітів та кислотно-лужної рівноваги. Перитонеальний діаліз або гемодіаліз за наявності олігурії або анурії (хоча це суттєво не прискорить швидкість виведення через високе зв'язування препарату з білками).

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

При аритмії застосовують препарати калію, бікарбонат калію або дигіталіс залежно від симптомів; хінідин або прокаїнамід протипоказані.

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

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

Через можливість розвитку затримки реакцій за пацієнтом слід спостерігати протягом щонайменше 5 днів.

Побічні реакції.

Здебільшого профіль небажаних явищ при застосуванні клозапіну є передбачуваним завдяки його фармакологічним властивостям. Важливим винятком є здатність препарату спричиняти 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 летальності.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Часто: зниження загальної кількості лейкоцитів, нейтропенія, лейкопенія, еозинофілія.

Нечасто: агранулоцитоз.

Рідко: лімфопенія.

Дуже рідко: тромбоцитопенія, тромбоцитоз, анемія.

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. Більшість випадків агранулоцитозу (приблизно 70 %) спостерігаються протягом перших 18 тижнів терапії. Для попередження розвитку агранулоцитозу, небезпечного для життя, необхідно швидко відмінити прийом Азалептолу. Для того потрібно регулярно контролювати кількість лейкоцитів крові.

Можуть виникати лейкоцитоз та/або еозинофілія невідомої етіології, особливо протягом кількох перших тижнів терапії.

Порушення обміну речовин

Часто – дуже часто: збільшення маси тіла (4 – 31 %), що може бути суттєвим.

Рідко: порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет, навіть у тих пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету.

Дуже рідко: тяжка гіперглікемія, кетоацидоз, гіперосмолярна кома, навіть у тих пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету; гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія.

Порушення психіки

Часто: дизартрія.

Нечасто: дисфемія.

Рідко: занепокоєння, збудження.

Дуже рідко: obsесивно-компульсивні розлади.

З боку нервової системи

Дуже часто: сонливість та седативний ефект (39 - 46 %), запаморочення (19 - 27 %).

Часто: головний біль, тремор, ригідність м'язів, акатизія, екстрапірамідні симптоми, епілептичні напади, судоми, міоклонічні посмикування.

Рідко: сплутаність свідомості, делірій.

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. Призначаючи інших протисудомні препарати, слід розглянути можливість фармакокінетичної взаємодії. Екстрапірамідні симптоми є легшими і спостерігаються рідше, ніж після застосування традиційних нейролептиків. Гостра дистонія не підтверджена як небажаний ефект терапії препаратом Азалептол.

Дуже рідко повідомлялося про появу пізньої дискінезії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом разом з іншими нейролептиками. При прийомі Азалептолу послаблювалися симптоми пізньої дискінезії, що розвивалися на тлі прийому інших нейролептиків.

Нечасто надходили повідомлення про злоякісний нейролептичний синдром у пацієнтів, які отримували монотерапію препаратом Азалептол або приймали цей препарат у комбінації з літієм чи іншими препаратами центральної дії. У таких випадках слід негайно відмінити препарат і розпочати інтенсивну терапію. Основними симптомами злоякісного нейролептичного синдрому є ригідність, гіпертермія, зміни з боку психіки та лабільність вегетативної нервової системи.

З боку органів зору

Часто: затьмарення зору.

З боку серця

Дуже часто: тахікардія (особливо у перші тижні лікування препаратом Азалептол; 25 %).

Дуже рідко: зупинка серця.

Часто можуть спостерігатися зміни ЕКГ (зниження сегмента ST, згладжування та інверсія Т-хвилі, порушення провідності). Були отримані окремі повідомлення про аритмію, перикардит (з перикардіальним випотом або без такого), кардіоміопатію та міокардит (з еозинофілією або без такого); деякі з яких виявилися летальними. Клінічні симптоми можуть нагадувати симптоми інфаркту міокарда або грипу. Тому слід мати на увазі діагноз міокардиту у пацієнтів, які приймають препарат Азалептол, та в яких у стані спокою розвинулась тахікардія, що супроводжується аритмією, задишкою або симптомами серцевої недостатності; якщо діагноз підтверджується, лікування препаратом слід припинити.

Дуже рідко надходять повідомлення про випадки кардіоміопатії. Якщо діагностовано кардіоміопатію, препарат Азалептол необхідно відмінити.

З боку судинної системи

Часто: артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, синкопе.

Рідко: тромбоемболія, включаючи летальні випадки та випадки, що супроводжувалися некрозом органів (наприклад, кишечника); колапс кровообігу внаслідок вираженої артеріальної гіпотензії, особливо у зв'язку з різким підвищенням дози, з потенційно тяжкими наслідками зупинки серця або дихання.

Частота та ступінь тяжкості гіпотензії залежить від швидкості та кількості підвищеної дози.

З боку дихальної системи

Рідко: аспірація їжі (потрапляння в дихальні шляхи) при ковтанні (внаслідок дисфагії).

Дуже рідко: пригнічення або зупинки дихання. Повідомлялось про пневмонію та інфекції нижніх дихальних шляхів, з можливим летальним наслідком, на фоні лікування препаратом Азалептол.

З боку травної системи

Дуже часто: запор (14 - 25 %), гіперсалівація (31 - 48 %).

Часто: нудота, блювання, анорексія, сухість у роті, здуття живота, біль в животі.

Рідко: дисфагія.

Дуже рідко: збільшення слинної залози, непрохідність кишечника, паралітична кишкова непрохідність, затримка калу, ішемія кишечника, некротичний коліт, некроз кишечника, аж до летальних випадків.

З боку печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози

Часто: підвищення печінкових ферментів.

Рідко: гепатит, холестатична жовтяниця, панкреатит.

Дуже рідко: фульмінантний некроз печінки.

У разі, якщо розвивається жовтяниця, застосування препарату слід припинити.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже рідко: шкірні реакції.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Часто: нетримання сечі, затримка сечі.

Дуже рідко: інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи

Дуже рідко: пріапізм, імпотенція, зміни еякуляції, дисменорея.

Загальні порушення

Часто: стомленість, підвищення температури тіла, порушення регуляції потовиділення та температури тіла.

Лабораторні показники

Рідко: підвищення рівня креатинфосфокінази.

Дуже рідко: гіпонатріємія.

Дуже рідко надходили повідомлення про шлуночкову тахікардію, зупинку серця та подовження інтервалу QT, що могли асоціюватися зі шлуночковою тахікардією «піруетного» типу; у цих випадках неможливо зробити остаточні висновки про наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням цього лікарського засобу.

Летальні випадки при лікуванні

Відомо, що у пацієнтів із психічними захворюваннями, які застосовують стандартні нейролептики, може трапитися раптова смерть невизначеної етіології, але також вона може наступити у пацієнтів, які не отримують лікування.

Такі випадки раптової смерті мали місце і серед пацієнтів, які приймали препарат, навіть серед пацієнтів молодшого віку. Можливо, причина полягає у небажаних ефектах препарату на серцево-судинну систему (зміни ЕКГ, аритмії, кардіоміопатія, міокардит).

Перелік небажаних побічних ефектів на основі спонтанних повідомлень, отриманих у післяреєстраційний період (частота невідома)

Інфекційні та паразитарні захворювання

Сепсис.

-

З боку імунної системи

Шкірні реакції на препарат, що супроводжується еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдромом); набряк Квінке, лейкоцитокластичний васкуліт

З боку ендокринної системи

Псевдофеохромоцитом

З боку обміну речовин і харчування

Ожиріння.

З боку нервової системи

Холінергічний синдром; зміни ЕЕГ, плевротонус (синдром «Пізанської вежі»).

З боку серця

Інфаркт міокарда, що може призводити до летального наслідку; стенокардія, пальпітація, фібриляція передсердь, недостатність мітрального клапану при кардіоміопатії, зв'язаної з клозапіном.

З боку дихальної системи

Бронхоспазм, закладеність носа.

З боку травної системи

Діарея; дискомфорт у животі/печія/диспепсія, коліт.

З боку печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози

Печінковий стеатоз; печінковий некроз; гепатотоксичність; гепатофіброз; цироз печінки; порушення функцій печінки, що асоціюється з небезпечними для життя наслідками, такими як печінкова недостатність, необхідність трансплантації печінки та навіть смерть.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Порушення пігментації

З боку опорно-рухового апарату

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

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Нічний енурез; ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Ретроградна еякуляція.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

По 50 таблеток у контейнері; по 1 контейнеру у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.