

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 АТХN05A 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 з 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 знизився ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів із шизофренією або шизоафективними порушеннями. Тяжкі екстрапірамідні реакції, такі як гостра дистонія, паркінсоноподібні побічні ефекти і 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; абсолютна 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.

Неефективність стандартної терапії визначається як відсутність контролю над психотичними симптомами та/або поява функціонально неприйняттого посилення вираженості моторних симптомів після вжиття нижченаведених заходів:

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до клозапіну 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 клозапіном;
- порушення функції кісткового мозку;
- епілепсія, що не піддається контролю;
- алкогольний або інші токсичні психози, лікарські 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;
- Азалептол не слід призначати одночасно 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.

Протипоказане одночасне застосування

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

Через можливе потенціювання седативного ефекту при застосуванні препарату Азалептол не слід одночасно вживати алкоголь.

Застереження, включаючи корекцію дози

Азалептол може спричинити депресивні ефекти на центральну нервову систему наркотичних засобів, антигістамінних препаратів і бензодіазепінів.

Особлива обережність потрібна, коли Азалептол необхідно призначати у комбінації з бензодіазепінами або іншими психотропними препаратами, оскільки в таких випадках підвищується ризик розвитку судинного колапсу, який рідко може бути тяжким та призводити до зупинки серця або дихання.

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 та усувати пресорну дію адреналіну.

Одночасне застосування речовин, які, як відомо, пригнічують активність деяких ферментів цитохрому P450, може призвести до збільшення рівнів клозапіну, і дозу клозапіну, можливо, доведеться зменшити, щоб запобігти розвитку небажаних ефектів. Це є найбільш важливим щодо інгібіторів CYP 1A

2, таких як кофеїн (див. нижче), та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, таких як флувоксамін. Деякі інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як флуоксетин, пароксетин і меншою мірою сертралін є інгібіторами CYP 2D6, і, як наслідок, основні фармакокінетичні взаємодії з клозапіном є малоймовірними. Крім того, фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами CYP 3A4, такими як протигрибкові азоли, циметидин, еритроміцин та інгібітори протеази, є малоймовірними. Оскільки концентрація клозапіну в плазмі крові збільшується при застосуванні кофеїну та знижується майже на 50 % після 5 днів без прийому кофеїну, то, якщо змінюється кількість випитої щодня кави, може з'явитися необхідність проведення змін у дозуванні клозапіну. У разі раптового припинення паління концентрація клозапіну в плазмі крові може збільшитися, що призводить до підвищення кількості небажаних ефектів.

Були зареєстровані випадки взаємодії між циталопрамом та клозапіном, що може збільшити ризик розвитку небажаних явищ, пов'язаних із застосуванням клозапіну. Характер цієї взаємодії повністю не був з'ясований.

Одночасне застосування речовин, які, як відомо, індукують активність ферментів цитохрому P450, може знизити рівні клозапіну в плазмі крові, що призводить до зниження ефективності препарату. До речовин, які, як відомо, індукують активність ферментів цитохрому P450 та вступають у взаємодію, про яку повідомлялося, з клозапіном, належать, наприклад, карбамазепін (не слід одночасно застосовувати з клозапіном у зв'язку з його мієлосупресивним потенціалом), фенітоїн та рифампіцин. Відомі індуктори CYP1A2, такі як омепразол, можуть призвести до зниження рівнів клозапіну. Слід взяти до уваги потенціал щодо зниження ефективності клозапіну, якщо його застосовувати у комбінації з цими речовинами.

Інше

Одночасне застосування з препаратами літію або іншими речовинами, що впливають на активність ЦНС, може збільшити ризик розвитку злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС).

Зареєстровані випадки серйозних нападів, у томі числі початок нападів у пацієнтів, не хворих на епілепсію, а також окремі випадки делірії при одночасному застосуванні з вальпроєвою кислотою. Ці ефекти, можливо, розвиваються у результаті фармакодинамічної взаємодії, механізм якої не був визначений.

Необхідно приділяти увагу пацієнтам, які отримують супутнє лікування іншими речовинами, що є або інгібіторами, або індукторами ферментів цитохрому P450. Дотепер клінічно значущих взаємодій не спостерігалось з трициклічними антидепресантами, фенотіазинами та антиаритмічними засобами типу 1С, які, як відомо, зв'язуються з цитохромом P450 2D6.

Як і при застосуванні інших антипсихотичних засобів, слід проявляти обережність, при призначенні клозапіну з лікарськими засобами, які, як відомо, збільшують інтервал QTc або призводять до розвитку електролітного дисбалансу.

Схема взаємодій лікарських засобів, що вважаються найбільш важливими відносно препарату Азалептол, наведена в таблиці 1. Цей перелік не є вичерпним.

Найбільш часті лікарські взаємодії з препаратом Азалептол

Таблиця 1

Препарат	
Взаємодії	
Коментарі	
Препарати, що пригнічують функції кісткового мозку (наприклад карбамазепін, хлорамфенікол), сульфаніламід (наприклад	

та/або тяжкої пригнічення функції кісткового мозку

Азалептол **не слід застосовувати** одночасно з іншими препаратами, що мають відомий потенціал пригнічення функцій кісткового мозку

Бензодіазепіни

Одночасне застосування може збільшити ризик розвитку судинного ко-лапсу, що може призвести до зупинки серця та/або дихання

дно цих препаратів у зв'язку з його
симпатоіметичними антагоністичними

Участь ефектами
Хоча така взаємодія зустрічається в рідкісних випадках, Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку
Рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні цих антихолінергічних побічних ефектів, наприклад запорів, особливо в осіб з ризиком розвитку цих симптомів, наприклад, якщо пацієнт при застосуванні для контролю гіперсалівації. вдодувають рідкісні адреналітичні ефекти, такі як гіпертермія або тензії, Асабінол в дозуванні встановленому в інструкції з застосування
бензодіазепінів

Алкоголь, інгібітори MAO, препарати,
що пригнічують функції ЦНС, у тому
числі наркотичні засоби та
бензодіазепіни

Рекомендується дотримуватися обережності, якщо Азалептол застосовувати одночасно з іншими активними речовинами, що впливають на функції ЦНС. Необхідно проконсультувати пацієнтів щодо можливого розвитку адитивних седативних ефектів і попередити їх не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами

Речовини, що мають високий ступінь зв'язку з білками (наприклад варфарин або дигоксин)

Азалептол може призвести до збільшення концентрацій цих речовин у плазмі крові за рахунок витіснення їх з місць зв'язування з білками плазми крові

Пацієнти повинні знаходитися під контролем щодо виникнення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням цих речовин, а дози речовин, що зв'язуються з білками, потрібно в разі необхідності скоригувати

Фенітоїн

Додавання фенітоїну до схеми застосування преп-арату Азалептол може призвести до зниження концентрацій клозапіну в плазмі крові

Якщо застосування фенітоїну є необхідним, пацієнт повинен знаходитися під пильним спостереженням щодо погіршення або повторення психотичних симптомів

Препарати літію

Одночасне застосування може збільшити ризик розвитку злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС)

Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку ознак і симптомів ЗНС

Речовини, що індукують CYP1A2 (наприклад омепразол)

Одночасне застосування може знижувати рівні клоzapіну

Слід взяти до уваги потенціал щодо зниження ефективності
клозапіну

Речовини, що пригнічують CYP1A2
(наприклад флувокса-мін, кофеїн,
ципро-флоксацин)

Одночасне застосування може збільшувати рівні клозапіну

Слід взяти до уваги потенціал щодо збільшення розвитку небажаних ефектів. Дотримуватися обережності необхідно також при припиненні супутнього застосування лікарських засобів, що пригнічують CYP1A2, оскільки це призведе до зниження рівнів клозапіну

Особливості застосування.

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

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

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

Перед початком лікування клозапіном пацієнту слід зробити аналіз крові та зібрати анамнез і провести фізикальний огляд. Пацієнтів з наявністю в анамнезі серцевих захворювань або результатів, що вказують на відхилення у серцево-судинній системі під час медичного обстеження, потрібно направити до спеціаліста з метою проведення інших досліджень, які повинні включати проведення ЕКГ; пацієнт може отримувати лікування лише тоді, коли очікувана користь від лікування очевидно перевищуватиме ризики. Лікар повинен розглянути необхідність проведення ЕКГ до початку лікування.

Лікарі, які призначають цей препарат, повинні повністю дотримуватися необхідних заходів безпеки.

До початку лікування лікарі повинні бути впевнені у міру своєї обізнаності у тому, що у пацієнта раніше не спостерігалися небажані гематологічні реакції в результаті застосування клозапіну, що призводили до необхідності припинення прийому препарату. Рецепт на препарат не повинен видаватися на термін, довший, ніж інтервал між двома аналізами крові.

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

Під час проведення кожної консультації пацієнту, який отримує Азалептол, потрібно нагадувати про необхідність негайно зв'язатися з лікарем у разі, якщо у пацієнта починає розвиватися будь-яке інфекційне захворювання. Особливу увагу необхідно приділити скаргам, що стосуються грипоподібного стану, таким як підвищення температури тіла 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 лейкоцитарної формули. Лікарям, які призначають цей препарат, рекомендується вести облік усіх результатів аналізів крові пацієнта та вживати всіх необхідних заходів для запобігання випадковому повторному призначенню препарату таким пацієнтам у майбутньому.

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

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

Моніторинг кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів

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

Зниження кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів

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

Під час лікування препаратом Азалептол негайне припинення лікування є обов'язковим, якщо кількість лейкоцитів є менша $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), або АКН менша $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$). Надалі кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу крові слід підрахувати щодня, а пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом щодо розвитку грипоподібних симптомів або інших симптомів, що вказують на наявність інфекції. Рекомендується підтвердити значення гематологічних показників шляхом виконання двох аналізів крові протягом двох послідовних днів, проте застосування препарату Азалептол слід припинити після проведення першого аналізу крові.

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

Таблиця 2

Кількість клітин крові	
Дії, які необхідно виконати	
лейкоцити/ мм^3 (/л)	
АКН/ мм^3 (/л)	

≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)

≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)

Продовжити лікування препаратом Азалептол

1500-2000 ($1,5 \times 10^9$ - $2,0 \times 10^9$)

Проводити аналіз крові двічі на тиждень до стабілізації або підвищення гематологічних показників

< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)

< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)

Негайно припинити лікування препаратом Азалептол; проводити аналіз крові щодня до повернення гематологічних показників до норми. Повторно цей препарат пацієнту призначати не слід.

Якщо після відміни препарату Азалептол спостерігається подальше зниження кількості лейкоцитів до рівня нижче 2000/мм³ (2,0 x 10⁹/л) або абсолютної кількості нейтрофілів нижче 1000/мм³ (1,0 x 10⁹/л), лікування необхідно проводити під керівництвом досвідченого гематолога.

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

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

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

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

Тим пацієнтам, у яких терапія Азалептолом, що тривала понад 18 тижнів, була перервана більше ніж на 3 дні, але менше ніж на 4 тижні, показаний щотижневий контроль кількості лейкоцитів протягом додаткових 6 тижнів. За умови, що не відзначається відхилень показників від норми, подальший контроль можна здійснювати не частіше ніж один раз на 4 тижні. Якщо ж терапію Азалептолом було припинено на 4 тижні або більше, протягом наступних 18 тижнів лікування необхідний щотижневий контроль, а дозу препарату потрібно відтитрувати повторно.

Інші запобіжні заходи

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

У разі розвитку *еозинофілії* рекомендується припинення застосування препарату Азалептол, якщо кількість еозинофілів піднімається вище 3000/мм³ (3,0 x 10⁹/л); повторно лікування можна розпочати лише після того, як кількість еозинофілів зменшиться до рівня нижче 1000/мм³ (1,0 x 10⁹/л).

У разі розвитку *тромбоцитопенії* рекомендується припинення застосування препарату Азалептол, якщо кількість тромбоцитів нижче 50000/мм³ (50 x 10⁹/л).

Під час проведення лікування препаратом Азалептол може розвинути *ортостатична гіпотензія з/безсинкопе*. Колапс може бути тяжким та може супроводжуватися зупинкою серця та/або дихання. Такі реакції розвиваються, найімовірніше, при одночасному застосуванні бензодіазепіну або будь-якого іншого психотропного засобу та на початковому етапі титрування дози у зв'язку зі швидким підвищенням дози препарату; такі реакції спостерігалися навіть після застосування першої дози препарату. Отже, на початку лікування клозапіном 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.

Застосування клозапіну пов'язано з підвищеним ризиком розвитку *міокардиту*, особливо протягом перших двох місяців лікування, але не обмежуючись цим періодом; *перикардиту/перикардіального випоту та кардіоміопатії*, які іноді можуть бути летальними. Розвиток міокардиту або кардіоміопатії слід підозрювати у пацієнтів, які відчувають постійну тахікардію у спокої, особливо в перші два місяці лікування, та/або прискорене серцебиття, аритмію, біль у грудній клітці та інші ознаки і симптоми серцевої недостатності (наприклад нез'ясовану втому, задишку, тахіпное) або симптоми, які імітують інфаркт міокарда чи грипоподібні симптоми. Якщо підозрюється розвиток міокардиту або кардіоміопатії, лікування клозапіном слід негайно припинити, а пацієнт апотрібно негайно направити до кардіолога.

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

Інфаркт міокарда

Можливе виникнення інфаркту міокарда, який може бути летальним. Оцінка причин виникнення у більшості випадків була ускладнена раніше існуючим тяжким захворюванням серця.

Подовження інтервалу QT

Як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, рекомендується проявляти обережність при застосуванні препарату пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями або наявністю в сімейному анамнезі подовження інтервалу QT.

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

Цереброваскулярні небажані явища

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

Метаболічні порушення

Атипові антипсихотичні засоби, включаючи Азалептол, асоціюються з метаболічними порушеннями, які можуть підвищити ризик виникнення серцево-судинних/ цереброваскулярних порушень. Ці явища можуть включати гіперглікемію, дисліпідемію, збільшення маси тіла.

Гіперглікемія

Зафіксовані випадки порушення толерантності до глюкози, розвиток або загострення цукрового діабету та тяжкої гіперглікемії, які призводили до кетоацидозу або гіперосмолярної коми, навіть у пацієнтів, у яких в анамнезі не було гіперглікемії або цукрового діабету, деякі з цих випадків були летальними. Не було встановлено причинного зв'язку з клозапіном, хоча у більшості пацієнтів рівні глюкози в крові поверталися до норми після відміни клозапіну. Повторне призначення препарату супроводжувалося рецидивом гіперглікемії. Дія клозапіну на метаболізм глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом, який був раніше, не досліджувалася. У пацієнтів, які застосовують клозапін та у яких розвивається гіперглікемія з такими симптомами, як полідипсія, поліурія, поліфагія або слабкість, слід розглядати можливість порушення толерантності до глюкози. Для пацієнтів із вираженою гіперглікемією, пов'язаною з лікуванням, слід розглянути можливість припинення застосування Азалептолу. Пацієнтам з діагнозом цукровий діабет, які застосовують атипові антипсихотичні засоби, слід ретельно контролювати рівень глюкози. Пацієнтам із факторами ризику виникнення цукрового діабету (такими як ожиріння, сімейний анамнез), які починають лікування антипсихотичними засобами, слід проводити тестування рівня глюкози у крові натще на початку лікування та періодично протягом лікування. Пацієнтам із симптомами гіперглікемії слід провести тестування рівня глюкози у крові натще.

Дисліпідемія

Небажані явища, пов'язані з показниками ліпідів, спостерігалися у пацієнтів, які отримували атипові антипсихотичні засоби. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг, включаючи оцінку ліпідів, на початку лікування та періодично протягом лікування.

Збільшення маси тіла

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

Під час лікування клозапіном слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів з епілепсією в анамнезі, оскільки можлива поява дозозалежних судом. У таких випадках необхідно зменшити дозу препарату і, якщо необхідно, розпочати протисудомне лікування.

Пацієнти з існуючими захворюваннями печінки стабільного перебігу можуть отримувати Азалептол, але потребують регулярного дослідження показників функції печінки в процесі терапії. Пацієнтам, 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. Якщо підвищення отриманих значень є клінічно значущим (більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН)) або якщо розвиваються симптоми жовтяниці, лікування препаратом Азалептол слід припинити. Лікування можна відновити тільки тоді, коли показники результатів функціональних печінкових проб повертаються до норми. У таких випадках після повторного застосування препарату Азалептол слід ретельно контролювати печінкову функцію.

Азалептол проявляє антихолінергічну активність, що може призвести до розвитку небажаних ефектів увсьому організмі. Ретельний моніторинг необхідний при наявності *закритокутової глаукоми та збільшення передміхурової залози*. Імовірно, через свої антихолінергічні властивості Азалептол може призводити до *порушення перистальтики кишечника* різного ступеня тяжкості: від *запору до кишкової непрохідності, калової пробки та паралітичної непрохідності кишечника*. Ці випадки можуть бути летальними. Особлива обережність необхідна щодо пацієнтів з наявністю в анамнезі захворювань товстої кишки або хірургічного втручання в нижній частині черевної порожнини, які отримують супутні лікарські засоби, що завідомо можуть стати причиною запору (особливо препарати з антихолінергічними властивостями, такі як деякі антипсихотичні препарати, антидепресанти та антипаркінсонічні засоби), оскільки такі препарати можуть погіршити ситуацію.

Під час терапії препаратом Азалептол пацієнти можуть відчувати транзиторне *підвищення температури* тіла вище 38 °С з піком захворюваності у перші 3

тижні лікування. Таке підвищення температури, як правило, доброякісне. Це може бути пов'язано зі збільшенням або зменшенням кількості лейкоцитів у крові. Пацієнтів з підвищеною температурою тіла потрібно ретельно обстежити, щоб виключити можливість розвитку інфекції, яка лежить в основі цього явища, або можливість розвитку агранулоцитозу. У пацієнтів з високою температурою тіла слід розглядати можливість розвитку *злякисного нейролептичного синдрому* (ЗНС). Якщо даний діагноз підтверджено, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних лікувальних заходів.

Оскільки застосування препарату Азалептол може бути пов'язано з розвитком *тромбоемболії*, слід уникати іммобілізації пацієнтів. При застосуванні антипсихотичних засобів може виникнути венозна тромбоемболія (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які отримували антипсихотичні препарати, виявляються набуті фактори ризику ВТЕ, всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ потрібно визначити до і під час лікування препаратом Азалептол та провести профілактичні заходи щодо цього.

Після раптового припинення застосування клозапіну були зареєстровані гострі реакції відміни препарату, тому рекомендується поступова відміна препарату. Якщо є необхідність у раптовому припиненні застосування препарату (наприклад, через розвиток лейкопенії), за пацієнтом слід ретельно спостерігати з метою виявлення повторної появи психотичних симптомів та симптомів, пов'язаних з поновленням холінергічної активності, таких як профузне потовиділення, головний біль, нудота, блювання та діарея.

Застосування пацієнтам віком від 60 років

Розпочинати лікування пацієнтам літнього віку рекомендується з найнижчої дози препарату (12,5 мг один раз на добу у перший день лікування), потім дозу можна збільшувати до 25 мг на день.

Лікування препаратом Азалептол може супроводжуватися появою ортостатичної гіпотензії; 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

Пацієнти літнього віку з деменцією, які отримують лікування антипсихотичними препаратами, мають незначний підвищений ризик летального наслідку порівняно з тими пацієнтами, які не отримують лікування. Як фактори ризику у літературних джерелах наведено наявність серцевої аритмії, легеневі захворювання (наприклад, пневмонія, з аспірацією або без неї). Наявних даних недостатньо, щоб дати точну оцінку точної величини ризику; причина підвищеного ризику залишається на даний час невідомою.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Щодо клозапіну наявні лише обмежені клінічні дані про вплив препарату на вагітність. Дослідження, проведені на тваринах, не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив препарату на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, перебіг пологів або післяпологовий розвиток. При застосуванні препарату вагітним слід дотримуватися обережності та призначати тільки у разі, коли очікувана користь від лікування перевищує потенційний ризик для плода.

Неонатальна експозиція антипсихотичних препаратів (у тому числі клозапіну) протягом III триместру вагітності призводить до ризику розвитку небажаних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни препарату, які можуть варіювати за тяжкістю та тривалістю після пологів. Повідомлялося про випадки збудження, артеріальної гіпертензії, тремору, сонливості, розладів з боку дихання або розладів харчування. Таким чином, новонароджені повинні знаходитися під ретельним наглядом.

Годування груддю

Дослідження, проведені на тваринах, показують, що клозапін проникає у грудне молоко тварин і впливає на потомство, що знаходиться на грудному вигодовуванні. Жінкам, які отримують лікування препаратом Азалептол, не слід годувати груддю.

Жінки репродуктивного віку

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

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

У зв'язку зі здатністю препарату Азалептол проявляти седативний ефект і знижувати поріг пароксизмів пацієнтам слід уникати керування автомобілем або роботи з механічними пристроями, особливо у перші тижні лікування.

Спосіб застосування та дози.

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

Починати 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 в 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 перший день призначають 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) один або два рази, та одну або дві таблетки 25 мг на другий 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 добу дозу можна збільшити до 50-100 мг з інтервалами двічі 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 розділяти 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 пильно 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 2 днів, лікування слід відновлювати, починаючи з дози 12,5 мг (половина 25 мг таблетки) один або два 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 в комбінатії 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/день 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 нейролептика, 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 два тижні). Лікування слід негайно припинити при виникненні нейтропенії чи агранулоцитозу. В цій ситуації необхідний ретельний психічний контроль за пацієнтом, оскільки симптоми можуть швидко відновитися.

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендується починати лікування з особливо низької дози препарату (у перший 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 перший день – 12,5 мг один 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 перший день – 12,5 мг один раз на добу з подальшим повільним та невеликим підвищенням дози.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю

Пацієнти з печінковою недостатністю повинні 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.

Більшість летальних випадків при передозуванні 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 клозапін, прийом препарату всього лише в дозі 400 мг призвів до розвитку коматозних станів, що загрожували життю, і в одному випадку – до летального наслідку.

У дітей молодшого віку прийом 50-200 мг призводив до вираженого седативного ефекту або коми, але без летального випадку.

Ознаки та симптоми.

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

Лікування.

Специфічний антидот невідомий. Показані такі неспецифічні заходи: негайне та повторне промивання шлунка та/або подальше введення активованого вугілля протягом 6 годин після застосування препарату. Перитонеальний діаліз та гемодіаліз навряд чи будуть ефективними; кардіореспіраторна інтенсивна терапія (ЕКГ, постійний моніторинг); постійний контроль електролітів та кислотно-лужної рівноваги. Застосування епінефрину слід уникати при лікуванні артеріальної гіпотензії через можливість розвитку ефекту «зворотного епінефрину».

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

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

При артеріальній гіпотензії проводити інфузію альбуміну або плазмозамінників. Допамін або ангіотензин є найбільш ефективними стимуляторами.

Адреналін та інші бета-симпатоміметики протипоказані (можливе збільшення вазодилатації).

У разі судом застосовувати 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 спричинити розвиток агранулоцитозу. Через цей ризик призначення препарату обмежується застосуванням для лікування шизофренії, резистентної до лікування іншими лікарськими засобами, та психозу, що спостерігається при 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: зниження загальної кількості лейкоцитів, нейтропенія, еозинофілія; лейкоцитоз, агранулоцитоз; анемія, лімфопенія; тромбоцитопенія, тромбоцитоз.

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

Порушення обміну речовин: збільшення маси тіла; порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет; тяжка гіперглікемія, кетоацидоз, гіперосмолярна кома, навіть у тих пацієнтів, у яких в анамнезі не було гіперглікемії або цукрового діабету; гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія.

Під час лікування клозапіном повідомлялося про порушення толерантності до глюкози та/або розвиток або загострення цукрового діабету. У пацієнтів, які раніше в анамнезі не мали гіперглікемії та які отримували лікування клозапіном, були зареєстровані випадки тяжкої гіперглікемії, що призводила до розвитку кетоацидозу/гіперосмолярної коми. Рівні глюкози поверталися до норми у більшості пацієнтів після припинення лікування клозапіном; при повторному призначенні препарату іноді гіперглікемія спостерігалася знову. Хоча більшість пацієнтів мали фактори ризику розвитку інсулін-незалежного цукрового діабету, випадки гіперглікемії також були зареєстровані у пацієнтів, у яких про фактори ризику нічого не було відомо.

Порушення психіки: дизартрія; дисфемія; занепокоєння, збудження.

З боку нервової системи: сонливість та седативний ефект, запаморочення; нечіткість зору, головний біль, тремор, ригідність м'язів, акатизія, екстрапірамідальні симптоми, епілептичні напади, судоми, міоклонічні посмикування; сплутаність свідомості, делірій; пізня дискінезія, обсессивно-компульсивні симптоми; холінергічний синдром (після раптової відміни препарату); зміни ЕЕГ.

Азалептол може спричинити 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.

Були повідомлення про виникнення судом з летальним наслідком. При призначенні інших протисудомних препаратів слід розглянути можливість фармакокінетичної взаємодії. У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Азалептол, можливий делірій.

Повідомлялося про появу пізньої дискінезії у пацієнтів, які отримували лікування клозапіном разом з іншими нейролептиками. При прийомі клозапіну покращувалися симптоми пізньої дискінезії, що розвивалися на тлі прийому інших нейролептиків.

З боку органів зору: затьмарення зору;

З боку серця: тахікардія; зміни на ЕКГ; кардіоміопатія, зупинка серця; інфаркт міокарда, що може бути летальним; стенокардія.

Можливі тахікардія та ортостатична гіпотензія з/без синкопе, особливо у перші тижні лікування. Поширеність і тяжкість артеріальної гіпотензії залежать від швидкості та величини титрування дози препарату. Зафіксовані випадки циркуляторного колапсу як результат тяжкої артеріальної гіпотензії, що була пов'язана, зокрема, зі стрімким титруванням дози препарату, з можливими серйозними наслідками зупинки серця або дихання.

Під час лікування клозапіном спостерігалися зміни показників ЕКГ, схожі на зміни, що спостерігалися при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, у тому числі пригнічення сегменту S-T та згладжування або інверсія T-хвилі, які поверталися до норми після припинення застосування клозапіну. Клінічне значення цих змін залишається неясним. Однак, такі порушення були виявлені у пацієнтів з міокардитом, що слід взяти до уваги.

Були отримані окремі повідомлення про аритмію, перикардит/перикардіальний випіт та міокардит, які іноді були летальними.

У більшості випадків міокардит спостерігався протягом перших 2-х місяців від початку лікування клозапіном. Кардіоміопатія, в цілому, розвивалася в ході лікування пізніше.

Одночасно з деякими випадками міокардиту та перикардиту/перикардіального випоту були зареєстровані випадки еозинофілії; проте на даний час залишається невідомим, чи є еозинофілія надійним провісником розвитку кардиту.

Ознаки та симптоми міокардиту або кардіоміопатії включають стійку тахікардію у стані спокою, відчуття серцебиття, аритмію, біль у грудній клітці та інші ознаки і симптоми серцевої недостатності (наприклад нез'ясована втомлюваність, задишка, тахіпноє) або симптоми, що імітують інфаркт міокарда.

Летальні раптові нез'ясовані випадки, як відомо, зустрічаються серед психічно хворих пацієнтів, які отримують звичайні антипсихотичні препарати, а також серед психіатричних пацієнтів, які не отримують лікування. Такі летальні випадки зустрічалися у пацієнтів, які отримували лікування клозапіном. Були зареєстровані явища шлуночкової тахікардії та подовження інтервалу QT, що можуть бути пов'язані зі шлуночковою тахікардією типу «пірует», хоча переконливий причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу не виявлений.

З боку судинної системи: артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, синкопе; тромбоемболія; венозна тромбоемболія.

З боку дихальної системи: аспірація їжі (потрапляння в дихальні шляхи), пневмонія та інфекції нижнього відділу дихальних шляхів, які можуть бути летальними; пригнічення або зупинки дихання з або без циркуляторного колапсу; закладеність носа.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, гіперсалівація; нудота, блювання, анорексія, сухість у роті; дисфагія; збільшення слинної залози, непрохідність кишечника, паралітична кишкова непрохідність, затримка калу; діарея; дискомфорт у живіт/печія/диспепсія.

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

З боку печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози: підвищення печінкових ферментів; гепатит, холестатична жовтяниця, панкреатит; фульмінантний некроз печінки, печінковий стеатоз; печінковий некроз, гепатотоксичність; гепатofіброз; цироз печінки; порушення функцій печінки, включаючи гепатоцелюлярні, холестатичні або змішані ураження печінки, печінкова недостатність, яка може бути летальною та потребує трансплантацію печінки.

Якщо розвивається жовтяниця, застосування препарату Азалептол слід припинити. Повідомлялося про розвиток гострого панкреатиту.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні реакції.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: м'язові спазми; м'язова слабкість.

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

З боку репродуктивної системи: пріапізм.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, підвищення температури тіла, доброякісна гіпертермія, порушення регуляції потовиділення та температури тіла; зляканий нейролептичний синдром; раптовий летальний випадок з нез'ясованих причин, реакції гіперчутливості.

Випадки зляканих нейролептичного синдрому (ЗНС) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували клозапін або у вигляді монотерапії, або в комбінації з препаратами літію чи іншими активними речовинами, що впливають на функції центральної нервової системи.

Повідомлялося про випадки розвитку гострих реакцій відміни препарату.

Лабораторні показники: підвищення рівня креатинфосфокінази.

Вагітність, післяпологовий та перинатальний стани: синдром відміни препарату у новонароджених.

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.
20300, Україна, м. Умань Черкаської обл., вул. Мануїльського, 8.