

## **Состав**

*действующее вещество:* клозапин;

1 таблетка содержит клозапина 100 мг;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* однослойные таблетки круглой формы, с плоскими верхней и нижней поверхностями, края которых скошенные, с риской, светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность. На разломе под лупой видно относительно однородную структуру.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антипсихотические препараты. Код АТХ N05A H02.

## **Фармакодинамика**

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

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

до 12 месяцев – примерно у 60 % пациентов.

Кроме того, было отмечено улучшение в некоторых аспектах когнитивной дисфункции. По сравнению со стандартными нейролептиками при применении клозапина значительно снизился риск суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективными нарушениями. Тяжелые экстрапирамидные реакции, такие как острая дистония, паркинсоноподобные побочные эффекты и акатизия, возникают редко. В отличие от стандартных нейролептиков, Азалептол не повышает или почти не повышает уровень пролактина, что позволяет избежать таких нежелательных эффектов как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция.

## **Фармакокинетика**

### Абсорбция

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

### Распределение

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

### Биотрансформация/метаболизм

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

### Выведение

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

метаболитов с мочой и 30 % – с калом.

### Линейность/нелинейность

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

### Фармакокинетика отдельных групп пациентов

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

## **Показания**

### Устойчивая к терапии шизофрения

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

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

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

### Риск рецидива суицидальных попыток

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

### Психотические расстройства в течение терапии болезни Паркинсона

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

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

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

## **Противопоказания**

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

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Фармакодинамические взаимодействия

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

Азалептол может усиливать действие алкоголя и ингибиторов МАО на ЦНС, а также депрессивные эффекты на ЦНС наркотических средств, антигистаминных препаратов и бензодиазепинов. Сообщалось о летальных случаях после применения комбинации клозапина и этих веществ (в том числе метадона). Особая осторожность нужна, когда Азалептол назначают в сочетании с бензодиазепинами или другими психотропными препаратами, поскольку в таких случаях повышается риск развития сосудистого коллапса, который иногда может быть тяжелым и приводить к остановке сердца или дыхания. Неизвестно, можно предупредить сердечный или дыхательный коллапс с помощью коррекции дозы.

Одновременное применение лития или других лекарственных средств, действующих на ЦНС, повышает риск злокачественного нейролептического синдрома.

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

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

Препарат может снижать судорожный порог, что вызывает необходимость в коррекции дозы противосудорожных препаратов. Редко поступали сообщения о тяжелых эпилептических припадках, включая первые эпизоды судорожных припадков и отдельные случаи делирия после одновременного применения препарата Азалептол и вальпроевой кислоты. Эти эффекты могут быть обусловлены фармакодинамическим взаимодействием, механизм которого на сегодняшний день не установлен.

Препарат может повышать плазменные концентрации веществ, которые в значительной степени связываются с белками плазмы (например, варфарина и дигоксина) за счет их вытеснения с плазменных белковых комплексов. При необходимости следует откорректировать дозу веществ, которые связываются с белками.

Рекомендуется с осторожностью назначать препарат одновременно с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QTc или приводят к развитию электролитного дисбаланса.

### Фармакокинетические взаимодействия

Клозапин является субстратом для многих изоферментов CYP450, в частности, 3A4, 1A2 и 2D6. Это сводит к минимуму риск метаболических взаимодействий в результате воздействия на отдельную изоформу. Несмотря на это, необходим тщательный мониторинг уровня клозапина в плазме крови у пациентов, которые одновременно принимают другие лекарственные средства, обладающих сродством к одному или нескольким из этих ферментов.

Одновременное применение веществ, влияющих на эти изоферменты, может привести к росту или снижению уровней клозапина в плазме крови и/или одновременно введенных веществ.

Теоретически, клозапин может вызывать повышение плазменных уровней трициклических антидепрессантов, фенотиазинов и антиаритмических средств класса 1с, которые, как известно, связываются с цитохромом P450 2D6. Может возникнуть необходимость применения указанных препаратов в меньших дозах. Однако на сегодняшний день не поступало сообщений о клинически значимых взаимодействиях.

Комбинация препарата Азалептол с веществами, влияющими на активность изоферментов CYP450, может вызвать снижение или рост уровней клозапина в плазме крови:

### Ингибиторы

Одновременное применение ингибиторов ферментов, таких как циметидин (ингибитор CYP1A2, 3A4 и 2D6) или эритромицин (ингибитор CYP3A4), кларитромицин, азитромицин, флувоксамин (1A2), перазин (1A2), ципрофлоксацин (1A2) или пероральные контрацептивы (1A2, 3A4, 2C19), с высокими дозами препарата Азалептол ассоциируется с повышением уровня клозапина в плазме крови и ростом частоты нежелательных эффектов.

Поступали сообщения о повышении уровней клозапина в плазме крови у пациентов, принимавших препарат в комбинации с флувоксамином (ингибитор CYP3A4 и CYP1A2, повышение до 10 раз) или с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (ИОЗС), такими как пароксетин (ингибитор CYP1A2, 2D6), сертралин (ингибитор CYP2C8/9, 2D6), флуоксетин (ингибитор CYP2D6, повышение до 2 раз) или циталопрам (возможно, слабый ингибитор CYP1A2 с, возможно, самым низким среди всех ИОЗС потенциалом

клинически значимого взаимодействия). Однако, были получены сообщения о клинически значимых взаимодействиях после одновременного применения циталопрама и клозапина. Повышение концентрации клозапина также наблюдалось у пациентов, принимавших этот препарат в комбинации с венлафаксином.

Азольные антимикотические средства и ингибиторы протеаз являются мощными ингибиторами/индукторами CYP3A4. Можно ожидать, что эти препараты будут приводить клинически значимым взаимодействиям с клозапином. Однако на сегодняшний день сообщений о таких взаимодействиях не поступали.

### Субстраты

Кофеин (субстрат CYP1A2) может повышать уровень клозапина в плазме крови. Уровни клозапина в плазме крови снижаются примерно на 50 % после пяти дней без приема кофеина. Об этом следует помнить, если меняется количество чашек кофе или чая, которые выпиваются ежедневно. Значительный рост уровней клозапина и N-десметилклозапина наблюдалось после одновременного приема 2х250 мг ципрофлоксацина. Также сообщалось о взаимодействии с норфлоксацином и эноксацином.

### Индукторы

Лекарственные средства, которые индуцируют P450 CYP3A4 (например, карбамазепин и рифампицин), могут снижать уровень клозапина в плазме крови. Прекращение одновременного приема карбамазепина приводило к росту уровней клозапина в плазме крови.

Установлено, что одновременное применение фенитоина приводит к снижению уровней клозапина в плазме крови, что приводит к уменьшению эффективности ранее эффективной дозы препарата Азалептол.

Табакокурение индуцирует CYP1A2. Резкий отказ от курения у заядлых курильщиков, таким образом, может привести к росту уровней клозапина в плазме крови, и к увеличению частоты нежелательных эффектов.

Омепразол является индуктором CYP1A2 и CYP3A4, а также ингибитором CYP2C19. Получены отдельные сообщения о взаимодействии с ингибиторами протонной помпы (повышение концентраций клозапина после приема омепразола и пантопразола или комбинации лансопразола и пароксетина).

### **Особенности применения**

Потенциально тяжелыми побочными эффектами лечения препаратом Азалептол является гранулоцитопения и агранулоцитоз, что наблюдается с частотой 3 % и 0,7 % соответственно. Агранулоцитоз может представлять угрозу для жизни.

Частота агранулоцитоза и коэффициент смертности у пациентов, у которых развивается агранулоцитоз, существенно снизились с момента внедрения мониторинга количества лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов. Поэтому нижеприведенные меры являются обязательными.

Поэтому препарат Азалептол можно применять только пациентам с шизофренией или пациентам с психотическими расстройствами, которые развиваются в период болезни Паркинсона, пациентам, которые продемонстрировали отсутствие ответа или неадекватную реакцию на другие нейрорептики или в которых развиваются тяжелые экстрапирамидные побочные эффекты (в частности поздняя дискинезия) при приеме других нейрорептиков.

Препарат Азалептол можно применять пациентам с шизофренией и шизоаффективным расстройством, которым, учитывая историю болезни или текущую клиническую картину, грозит долгосрочный риск рецидива суицидального поведения.

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

- пациенты на исходном уровне имеют нормальное количество лейкоцитов (общее количество лейкоцитов  $\geq 3500$  / мм<sup>3</sup> ( $3,5 \times 10^9$  / л) и нормальную лейкоцитарную формулу и
- вычисления общего количества лейкоцитов у пациентов и, если возможно, абсолютного количества нейтрофилов (АКН) можно проводить еженедельно в течение первых 18 недель лечения и по крайней мере каждые 4 недели после этого. Мониторинг должен продолжаться на протяжении всего лечения и 4 недели после полного прекращения лечения препаратом Азалептол.

Пациентам с медикаментозно индуцированной дискразией крови в анамнезе ни в коем случае не следует назначать препарат Азалептол.

Врачи, которые назначают этот препарат, должны четко придерживаться рекомендаций по мерам безопасности.

Во время проведения каждой консультации пациенту, который получает Азалептол, нужно напоминать о необходимости немедленно связаться с врачом в случае, если у пациента начинает развиваться любое инфекционное заболевание. Особое внимание необходимо уделить жалобам, касающимся



гриппоподобного состояния, таким как лихорадка или боль в горле, а также другим признакам инфекции, которые могут свидетельствовать о развитии нейтропении. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть проинформированы, что в случае появления каких-либо из этих симптомов пациентам необходимо немедленно провести анализ крови с подсчетом количества клеток.

#### Мониторинг количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов

За 10 дней до начала лечения Азалептол<sup>®</sup> необходимо подсчитать количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями количества лейкоцитов ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$  [ $3500/\text{мм}^3$ ] и абсолютного количества нейтрофилов ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$  [ $2000/\text{мм}^3$ ]). количество лейкоцитов и, если возможно, абсолютное количество нейтрофилов нужно контролировать еженедельно в течение первых 18 недель, в дальнейшем - не реже одного раза в месяц в течение всего периода лечения. Мониторинг должен продолжаться в течение всего периода лечения и четыре недели после полного прекращения применения препарата Азалептол. во время каждого визита нужно напоминать пациенту о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении первых признаков инфекции, повышения температуры тела, боли в горле или других гриппоподобных симптомов. В таких случаях нужно немедленно подсчитать лейкоцитарную формулу крови .

#### Прерывание курса терапии по причинам, не связанным с гематологическими показателями

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

#### Снижение количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов

Если в первые 18 недель лечения Азалептолом количество лейкоцитов снижается до  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $3500/\text{мм}^3$ ) и  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) или абсолютное количество нейтрофилов снижается до  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $2000/\text{мм}^3$ ) и  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $1500/\text{мм}^3$ ), анализы гематологических показателей нужно проводить минимум 2 раза в неделю. Такая же схема применяется, если после 18 недель терапии

показатели количества лейкоцитов снижается до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) и  $2,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $2500/\text{мм}^3$ ), абсолютное количество нейтрофилов - до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $1500/\text{мм}^3$ ) и  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $1000/\text{мм}^3$ ).

Кроме того, если отмечается существенное снижение количества лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем, необходимо провести повторное определение количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. «Значительное снижение» определяется как однократное снижение количества лейкоцитов в  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) или более, или общее снижение до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) или более в течение трех недель.

Немедленное прекращение лечения препаратом Азалептол является обязательным, если количество лейкоцитов меньше, чем  $3000/\text{мм}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ), или АКН меньше, чем  $1500/\text{мм}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) после 18 недель. В дальнейшем количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу крови следует подсчитывать ежедневно, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением по развитию гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на наличие инфекции. После отмены препарата Азалептол анализ гематологических показателей нужно проводить до их восстановления.

**Если после отмены препарата Азалептол наблюдается снижение количества лейкоцитов до уровня ниже  $2000/\text{мм}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или абсолютного числа нейтрофилов ниже  $1000/\text{мм}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ), лечение необходимо проводить под руководством опытного гематолога.**

Если возможно, пациента следует госпитализировать в специализированное гематологическое отделение; могут быть показаны защитная изоляция и применение GM-CSF (гранулоцитарно- макрофагального колониестимулирующего фактора) или G-CSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора). Лечение колониестимулирующим фактором рекомендуется прекращать после увеличения числа нейтрофилов до уровня, превышающего  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $1000/\text{мм}^3$ ).

В случае развития инфекции необходимо немедленно начать антибактериальную терапию из-за риска септического шока.

Пациентам, у которых применение препарата Азалептол было прекращено в результате снижения количества лейкоцитов или АКН (см. выше), не следует повторно назначать этот препарат. Рекомендуется подтвердить результаты общего анализа крови, проводя это обследование два дня подряд. Однако препарат Азалептол следует отменить уже после получения результатов первого анализа крови.

Рецепты, назначенные врачом, для получения препарата Азалептол следует пометить как "ПАК" (полный анализ крови).

Препарат Азалептол необходимо отменить, если количество эозинофилов превышает  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ); терапию можно возобновить только после уменьшения количества эозинофилов до значения ниже  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $1000/\text{мм}^3$ ).

В случае тромбоцитопении препарат Азалептол следует отменить, если количество тромбоцитов снижается ниже  $50 \times 10^9/\text{л}$  ( $50000/\text{мм}^3$ ).

### Кардиотоксичность

Начальная доза для пациентов с сердечными заболеваниями должна быть низкой (12,5 мг однократно в первый день). Увеличивать дозу следует медленно и постепенно. Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями. Пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или с выявленными во время медицинского обследования отклонениями в сердечно-сосудистой системе следует направить на консультацию к специалисту по дальнейшему обследованию, которое должно включать ЭКГ. Такие пациенты могут принимать препарат Азалептол, только если ожидаемая польза значительно превышает риски. Врач должен рассмотреть необходимость проведения ЭКГ до лечения.

При проведении лечения препаратом Азалептол может развиваться ортостатическая гипотензия с/без синкопе. В редких случаях (примерно в 1 на 3000 пациентов) коллапс может быть тяжелым и может сопровождаться остановкой сердца и/или дыхания с возможным летальным исходом. Такие реакции развиваются скорее всего при одновременном применении бензодиазепина или любого другого психотропного средства и на начальном этапе титрования дозы в связи с быстрым повышением дозы препарата; в очень редких случаях такие реакции наблюдались даже после применения первой дозы препарата. Таким образом, в начале лечения препаратом Азалептол необходимо проводить тщательное медицинское наблюдение за пациентами. Мониторинг артериального давления в положении лежа и стоя необходимо проводить в течение первых недель лечения пациентов с болезнью Паркинсона.

Тахикардия, возникающая в покое и сопровождающаяся аритмией, одышка или симптомы сердечной недостаточности могут изредка наблюдаться в первые два месяца лечения, и очень редко – после этого (смотрите «Побочные реакции»). Если возникают эти симптомы, особенно в период повышения дозы, следует как можно скорее провести диагностику, чтобы исключить миокардит. Другие симптомы, которые могут наблюдаться в дополнение к вышеуказанным симптомам, включают симптомы инфаркта миокарда или гриппа. Иногда

инфаркт миокарда был летальным.

Однако имеющиеся у пациента ранее тяжелые заболевания сердца значительно усложняют оценки причинно-следственной связи.

При подозрении на миокардит или кардиомиопатию применение препарата Азалептол нужно немедленно отменить, а пациент должен сразу обратиться к кардиологу.

Аналогичные признаки и симптомы могут также развиваться на более поздних этапах терапии и могут быть связаны с кардиомиопатией. В таких случаях показано проведение дальнейших исследований. При подтверждении диагноза кардиомиопатии применение препарата Азалептол необходимо отменить. Пациентам, перенесшим клозапин-индуцированный миокардит или кардиомиопатию, не следует возобновлять прием этого препарата.

В некоторых случаях миокардита (примерно 14 %) и перикардита/перикардального выпота также сообщалось о эозинофилии; неизвестно, однако, является эозинофилия надежным предсказателем развития кардита.

#### Удлинение интервала QT

Как и при применении других антипсихотических препаратов, рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата у пациентов с известными сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием в семейном анамнезе удлинение интервала QT.

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

#### Цереброваскулярные нежелательные явления

Повышение почти в 3 раза риска возникновения цереброваскулярных нежелательных явлений наблюдалось при применении некоторых атипичных нейролептиков у пациентов с деменцией. Механизм возникновения этих явлений неизвестен. Повышенный риск не может быть исключен в случае применения других нейролептиков и для других категорий пациентов. Азалептол следует с осторожностью применять пациентам с факторами риска развития инсульта.

#### Эпилепсия

Препарат Азалептол может снижать судорожный порог. Пациенты, имеющие в анамнезе эпилепсию, нуждаются в тщательном мониторинге состояния на фоне

терапии препаратом Азалептол, учитывая сообщения о связанных с приемом препарата судорожных припадках. В таких случаях дозу следует уменьшить и, если необходимо, начать лечение противоэпилептическими средствами.

Пациентам, имеющим в анамнезе приступы судорог, лечение следует начинать с однократного приема 12,5 мг в первый день, а увеличение дозы должно быть медленным и осуществляться постепенно.

### Повышение температуры тела

Во время лечения препаратом Азалептол у пациентов может развиваться транзиторное повышение температуры тела выше 38 °С с пиком заболеваемости в первые три недели лечения. Это повышение температуры тела в большинстве случаев имеет доброкачественный характер. В некоторых случаях оно может ассоциироваться с увеличением или с уменьшением количества лейкоцитов. Пациентов с повышенной температурой тела следует тщательно обследовать, чтобы исключить возможность инфекции или развития агранулоцитоза. Причиной высокой температуры может быть развитие злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Если диагностировано ЗНС, лечение препаратом Азалептол следует немедленно прекратить и начать необходимые терапевтические мероприятия.

Препарат Азалептол может вызвать седативный эффект и увеличение массы тела, в результате чего возрастает риск тромбоэмболии; поэтому таким пациентам необходимо избегать снижения двигательной активности.

### Антихолинергические эффекты

Препарату Азалептол присущи антихолинергические свойства, которые могут вызывать нежелательные эффекты на весь организм. Тщательный мониторинг состояния пациента необходим при увеличении предстательной железы и закрытоугольной глаукомы. Вероятно, из-за своих антихолинергических свойств препарат Азалептол может вызвать нарушение перистальтики кишечника различной тяжести: от запора до каловой пробки, кишечной непроходимости и паралитической непроходимости кишечника. Редко эти случаи могут быть летальными.

Особого внимания требуют пациенты с наличием в анамнезе заболеваний толстой кишки или хирургического вмешательства в нижней части брюшной полости, которые получают сопутствующие препараты, которые могут стать причиной запора (особенно препараты с антихолинергическими свойствами, например: различные нейролептики, антидепрессанты и противопаркинсонические средства), поскольку в этих пациентов возможно

ухудшение состояния. Чрезвычайно важным является определение и лечения запора.

С особой осторожностью следует назначать препарат одновременно с другими бензодиазепинами.

### Метаболические нарушения

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

### Гипергликемия

Были сообщения о случаях сахарного диабета и тяжелой гипергликемии, иногда приводившие к кетоацидозу или гиперосмолярной коме, даже у пациентов, которые в анамнезе не имели гипергликемию или сахарный диабет. Не было установлено причинной связи с Азалептолом, хотя у большинства пациентов уровни глюкозы в крови возвращались к норме после отмены Азалептола. Иногда повторное назначение препарата сопровождалось рецидивом гипергликемии. Действие Азалептола на метаболизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом, который был раньше, не исследовалось. Пациентам с диагнозом сахарный диабет, которые применяют атипичные антипсихотические средства, следует тщательно контролировать уровень глюкозы у пациентов с факторами риска возникновения сахарного диабета (такими как ожирение, семейный анамнез), которые начинают лечение антипсихотическими средствами, следует проводить тестирование уровня глюкозы в крови натощак в начале лечения и периодически во время лечения. У пациентов, которые применяют Азалептол и в которых развивается гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, возможно нарушение толерантности к глюкозе. Пациентам с симптомами гипергликемии следует провести тестирование уровня глюкозы в крови натощак. В некоторых случаях удастся нормализовать уровень глюкозы в крови после отмены атипичных нейролептиков; в других случаях гипергликемия требует дальнейшего лечения даже после прекращения приема нейролептиков.

Для пациентов с выраженной гипергликемией, связанной с лечением, следует рассмотреть возможность отмены Азалептола.

### Дислипидемия

Нежелательные явления, связанные с изменением массы тела, наблюдались у пациентов, получавших атипичные антипсихотические средства, в том числе

Азалептол. Рекомендовано проводить клинический мониторинг, включая оценку липидов, в начале лечения и периодически во время лечения.

### Увеличение массы тела

Увеличение массы тела наблюдается при применении препарата Азалептол. Рекомендовано проводить клинический мониторинг массы тела.

### Особые группы пациентов

Пациенты с заболеваниями печени стабильного течения могут получать Азалептол, но требуют регулярного исследования показателей функции печени в процессе терапии. У пациентов, у которых во время лечения препаратом Азалептол развиваются симптомы возможного нарушения функции печени, такие как тошнота, рвота и/или анорексия, нужно провести исследования функциональных печеночных проб. В случае, если повышение полученных значений является клинически значимым или если развиваются симптомы желтухи, лечения препаратом Азалептол следует прекратить. Лечение можно возобновить только тогда, когда показатели результатов функциональных печеночных проб возвращаются к нормальным значениям. В таких случаях после повторного применения препарата Азалептол следует тщательно контролировать печеночную функцию.

### Со стороны почек

Начальная доза для пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести должна быть низкой (12,5 мг один раз в сутки в первый день лечения).

### Применение пациентам в возрасте от 60 лет

Начинать лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется с низкой дозы препарата.

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

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

### Пациенты в возрасте от 60 лет с деменцией

Данные, полученные в ходе двух больших наблюдаемых исследований, показали, что пациенты пожилого возраста с деменцией, получающих лечение антипсихотическими препаратами, имеют незначительный повышенный риск летального исхода по сравнению с теми пациентами, которые не получают лечения. В качестве факторов риска в литературных источниках приведены наличие сердечной аритмии, легочные заболевания (например пневмония, с аспирацией или без нее). Имеющихся данных недостаточно, чтобы точно оценить величину риска; причина повышенного риска остается на сегодня неизвестной.

Повышенный риск летального исхода отмечался среди пациентов пожилого возраста ( $\geq 60$  лет), страдающих на связанные с деменцией психотические/поведенческие расстройства и принимали атипичные нейролептики, по сравнению с теми, кто принимал плацебо. Анализ результатов 17 плацебо-контролируемых исследований показал, что риск смертности в этой популяции пациентов был в 1,6-1,7 раза выше, чем у тех, кто принимал плацебо. Факторы риска повышенной смертности при применении нейролептиков включают: седативный эффект, сердечно-сосудистые заболевания (например, аритмия, внезапная сердечная смерть) или заболевания легких (например, пневмония с аспирацией или без нее).

Азалептол не одобрен для лечения поведенческих расстройств, связанных с деменцией, у пациентов в возрасте от 60 лет.

#### Симптомы «эффекта рикошета»/отмены

Если есть необходимость во внезапном прекращении приема препарата (например, из-за развития лейкопении), за пациентом следует тщательно наблюдать по поводу повторного появления психотических симптомов и симптомов, связанных с восстановлением холинергической активности, таких как профузное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея.

Азалептол содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

#### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат Азалептол влияет на скорость реакции пациента и его способность управлять транспортными средствами или работать с инструментами или механизмами.



Препарат Азалептол оказывает седативное действие и может снижать судорожный порог. Поэтому пациентам следует воздерживаться от таких действий, как управление транспортными средствами или пользования механизмами, особенно в первые недели лечения.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность

В исследованиях на животных наблюдались токсические эффекты. Клинические данные по применению препарата беременным женщинам отсутствуют.

Контролируемые исследования с участием людей не проводились, поэтому безопасность препарата для беременных женщин не установлена.

При применении препарата беременным следует соблюдать осторожность и назначать только в случае, когда ожидаемая польза от лечения превышает потенциальный риск для плода.

### Женщины репродуктивного возраста

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

### Нетератогенные эффекты

Неонатальная экспозиция антипсихотических препаратов (в том числе препарата Азалептол) в течение третьего триместра беременности приводит к риску развития нежелательных реакций, включая экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены препарата. Сообщалось о случаях возбуждения, необычного повышения или снижения мышечного тонуса, тремора, сонливости, нарушений со стороны дыхания или расстройств питания. Эти осложнения могут отличаться по тяжести; в некоторых случаях симптомы проходят сами, в других случаях новорожденные нуждаются в лечении в отделении интенсивной терапии и продления срока госпитализации.

Нейролептики, в том числе препарат Азалептол, не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда это крайне необходимо. Если во время беременности необходимо прекратить лечение препаратом, не следует резко отменять препарат.

### Кормление грудью

Исследования, проведенные на животных, показывают, что клозапин попадает в грудное молоко. Женщины, которые получают лечения Азалептол, не должны кормить грудью.

### **Способ применения и дозы**

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

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

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

Рекомендовано следующее дозирование.

#### Устойчива к терапии шизофрения

##### Начальная доза

В 1-й день назначать 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) 1 или 2 раза, и 1 или 2 таблетки 25 мг на 2-й день. При условии хорошей переносимости дозу можно увеличивать постепенно на 25-50 мг/сутки до достижения дозы 300 мг/сутки в течение 2-3 недель. После этого при необходимости суточную дозу можно увеличить до 50-100 мг с интервалами два раза в неделю или, желательно, еженедельно.

##### Терапевтический диапазон

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

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

##### Максимальная доза

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

### Поддерживающая доза

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

### Отмена терапии

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

### Восстановление терапии

Если после последнего приема препарата Азалептол прошло более 2 дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы 12,5 мг (половина 25 мг таблетки) 1 или 2 раза в 1-й день. Если эта доза препарата переносится хорошо, повышение дозы до достижения терапевтического эффекта можно осуществлять быстрее, чем рекомендуется для первоначального лечения. Однако если у больного в первоначальный период лечения отмечалась остановка дыхания или сердечной деятельности, но затем дозу препарата удалось успешно довести до терапевтической, повторное повышение дозы следует осуществлять очень осторожно.

### Переход с предыдущего лечения нейролептиками на терапию препаратом Азалептол

Как правило, Азалептол не следует назначать в комбинации с другими нейролептиками. Если же лечение препаратом Азалептол необходимо начать пациенту, который уже проходит лечение нейролептиками перорально, рекомендуется, по возможности, сначала прекратить лечение другим

нейролептиком, постепенно снижая дозу в течение одной недели. Лечение препаратом Азалептол может быть начато, как описано выше, не ранее чем через 24 часа после полного прекращения приема другого нейролептика.

### Риск рецидива суицидальных попыток

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

### Психотические расстройства в течение терапии болезни Паркинсона

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

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

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

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

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

### Завершение терапии

Рекомендуется постепенное снижение дозы на 12,5 мг по крайней мере за 1 неделю (лучше – за 2 недели). Лечение следует немедленно прекратить при возникновении нейтропении или агранулоцитоза. В этой ситуации необходим тщательный психический контроль за пациентом, поскольку симптомы могут быстро восстановиться.

### Применение пациентам пожилого возраста

Рекомендуется начинать лечение с особенно низкой дозы препарата (в 1-й день – 12,5 мг однократно) с последующим повышением дозы не более чем на 25 мг в сутки.

### Применение пациентам с сердечно-сосудистыми нарушениями

Рекомендуется начинать лечение с низкой дозы препарата (в 1-й день – 12,5 мг 1 раз в сутки) с последующим медленным и небольшим повышением дозы.

### Применение пациентам с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью начальная доза должна составлять в 1-й день – 12,5 мг 1 раз в сутки с последующим медленным и небольшим повышением дозы.

### Применение пациентам с печеночной недостаточностью

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

## **Дети**

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

## **Передозировка**

Тяжелая передозировка, случайная или совершенная с суицидальными намерениями, представляет серьезную опасность для пациента.

Известно, что в случае острой умышленной или случайной передозировки препаратом Азалептол смертность составляет примерно 12 %. Большинство летальных исходов были обусловлены сердечной недостаточностью или аспирационной пневмонией и возникли после приема доз препарата, превышающих 2000 мг. Были сообщения о пациентах, которые выздоровели после передозировки, вызванной приемом более 10000 мг. Однако у нескольких взрослых пациентов, преимущественно у тех, кто ранее не применял Азалептол, прием препарата всего лишь в дозе 400 мг привел к развитию коматозных состояний, угрожающих жизни, и в одном случае - к смерти. У детей младшего возраста прием 50-200 мг приводил к выраженному седативному эффекту или коме, но без летального исхода.

## Симптомы.

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

## Лечение.

Специфический антидот неизвестен. Показаны такие неспецифические меры: немедленное и повторное промывание желудка и/или последующее введение активированного угля в течение шести часов после применения препарата. Перитонеальный диализ и гемодиализ вряд ли будут эффективными; кардиореспираторная интенсивная терапия (ЭКГ, постоянный мониторинг состояния пациента); постоянный контроль электролитов и кислотно-щелочного равновесия. Перитонеальный диализ или гемодиализ при наличии олигурии или анурии (хотя это существенно не ускорит скорость вывода из-за высокой связывания препарата с белками).

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

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

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

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

Из-за возможности развития задержки реакций за пациентом следует наблюдать в течение не менее 5 дней.

## **Побочные реакции**

В основном профиль нежелательных явлений при применении клозапина является предсказуемым благодаря его фармакологическим свойствам. Важным исключением является способность препарата вызывать развитие

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

#### Со стороны системы крови и лимфатической системы

*Часто:* снижение общего количества лейкоцитов, нейтропения, лейкопения.

*Нечасто:* агранулоцитоз.

*Редко:* лимфопения.

*Очень редко:* тромбоцитопения, тромбоцитоз, анемия.

Гранулоцитопения и/или агранулоцитоз являются возможными осложнениями терапии Азалептолом. Хотя агранулоцитоз в большинстве случаев проходит после отмены лечения, он может привести к сепсису и оказаться смертельным. Большинство случаев агранулоцитоза (около 70 %) наблюдаются в течение первых 18 недель терапии. Для предупреждения развития агранулоцитоза, опасного для жизни, необходимо быстро отменить прием Азалептола. Для этого нужно регулярно контролировать количество лейкоцитов крови.

Могут возникать лейкоцитоз и/или эозинофилия неизвестной этиологии, особенно в течение нескольких первых недель терапии.

#### Нарушение обмена веществ

*Часто – очень часто:* увеличение массы тела (4-31%), что может быть существенным.

*Редко:* нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, даже у тех пациентов, которые в анамнезе имели гипергликемию или сахарный диабет.

*Очень редко:* тяжелая гипергликемия, кетоацидоз, гиперосмолярная кома, даже у тех пациентов, которые в анамнезе имели гипергликемию или сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

#### Нарушения психики

*Часто:* дизартрия.

*Нечасто:* дисфемия.

*Редко:* беспокойство, возбуждение.

*Очень редко:* обсессивно-компульсивные расстройства.

*Со стороны нервной системы*

*Очень часто:* сонливость и седативный эффект (39-46 %), головокружение (19-27 %).

*Часто:* головная боль, тремор, ригидность мышц, акатизия, экстрапирамидные симптомы, эпилептические припадки, судороги, миоклонические подергивания.

*Редко:* спутанность сознания, делирий.

Азалептол может вызывать изменения показателей ЭЭГ, включая комплексы спайков и волн. Препарат снижает судорожный порог в зависимости от дозы и может повлечь миоклонические судороги или генерализованные припадки. С большей вероятностью эти симптомы развиваются при быстром увеличении дозы и у пациентов с эпилепсией, которая была раньше. В таких случаях необходимо уменьшить дозу и при необходимости назначить противосудорожную терапию. Следует избегать назначения карбамазепина через его потенциал подавлять функцию костного мозга. Были сообщения о возникновении судорог с летальным исходом. Назначая другие противосудорожные препараты, следует рассмотреть возможность фармакокинетического взаимодействия. Экстрапирамидные симптомы являются легкими и наблюдаются реже, чем после применения традиционных нейролептиков. Острая дистония не подтверждена как нежелательный эффект терапии препаратом Азалептол.

*Очень редко* сообщалось о появлении поздней дискинезии у пациентов, получавших лечение препаратом вместе с другими нейролептиками. При приеме Азалептола ослаблялись симптомы поздней дискинезии, развивались на фоне приема других нейролептиков.

*Нечасто* поступали сообщения о злокачественном нейролептическом синдроме у пациентов, получавших монотерапию препаратом Азалептол или принимавших этот препарат в комбинации с литием или другими препаратами центрального действия. В таких случаях следует немедленно отменить препарат и начать интенсивную терапию. Основными симптомами злокачественного нейролептического синдрома является ригидность, гипертермия, изменения со стороны психики и лабильность вегетативной нервной системы.



### Со стороны органов зрения

*Часто:* помутнение зрения.

### Со стороны сердца

*Очень часто:* тахикардия (особенно в первые недели лечения Азалептол, 25 %).

*Очень редко:* остановка сердца.

*Часто* могут наблюдаться изменения ЭКГ (снижение сегмента ST, сглаживание и инверсия Т-волны, нарушение проводимости). Были получены отдельные сообщения об аритмии, перикардит (с перикардальным выпотом или без такового), кардиомиопатию и миокардит (с эозинофилией или без такового); некоторые из которых оказались летальными. Клинические симптомы могут напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа. Поэтому следует иметь в виду диагноз миокардита у пациентов, принимающих препарат Азалептол, и у которых в состоянии покоя развилась тахикардия, сопровождающаяся аритмией, одышкой или симптомами сердечной недостаточности; если диагноз подтверждается, лечение следует прекратить.

*Очень редко* поступают сообщения о случаях кардиомиопатии. Если диагностировано кардиомиопатию, препарат Азалептол необходимо отменить.

### Со стороны сосудистой системы

*Часто:* артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, синкопе.

*Редко:* тромбоэмболия, включая летальные случаи и случаи, сопровождавшиеся некрозом органов (например, кишечника) коллапс кровообращения вследствие выраженной артериальной гипотензии, особенно в связи с резким повышением дозы, с потенциально тяжелыми последствиями остановки сердца или дыхания.

Частота и степень тяжести гипотензии зависит от скорости и количества повышенной дозы.

### Со стороны дыхательной системы

*Редко:* аспирация пищи (попадание в дыхательные пути) при глотании (вследствие дисфагии).

*Очень редко:* угнетение или остановки дыхания. Сообщалось о пневмонии и инфекции нижних дыхательных путей с возможным летальным исходом, на фоне лечения препаратом Азалептол.

### Со стороны пищеварительной системы

*Очень часто:* запор (14-25 %), гиперсаливация (31-48 %).

*Часто:* тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту.

*Редко:* дисфагия.

*Очень редко:* увеличение слюнной железы, непроходимость кишечника, паралитическая кишечная непроходимость, задержка стула.

*Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы*

*Часто:* повышение печеночных ферментов.

*Редко:* гепатит, холестатическая желтуха, панкреатит.

*Очень редко:* фульминантный некроз печени.

В случае, если развивается желтуха, применение препарата следует прекратить.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

*Очень редко:* кожные реакции.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей*

*Часто:* недержание мочи, задержка мочи.

*Очень редко:* интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, почечная недостаточность.

*Со стороны репродуктивной системы*

*Очень редко:* приапизм, импотенция, изменения эякуляции, дисменорея.

*Общие нарушения*

*Часто:* усталость, повышение температуры тела, нарушение регуляции потоотделения и температуры тела.

*Лабораторные показатели*

*Редко:* повышение уровня КФК.

*Очень редко:* гипонатриемия.

*Очень редко* поступали сообщения о желудочковой тахикардии, остановке сердца и удлинении интервала QT, что могли ассоциироваться с желудочковой тахикардией «пируэтного» типа; в этих случаях невозможно сделать

окончательные выводы о наличии причинно-следственной связи с применением этого препарата.

### Летальные случаи при лечении

Известно, что у пациентов с психическими заболеваниями, которые применяют стандартные нейролептики, может случиться внезапная смерть неопределенной этиологии, но также она может наступить у пациентов, не получающих лечения.

Такие случаи внезапной смерти имели место и среди пациентов, принимавших препарат, даже среди пациентов младшего возраста. Возможно, причина заключается в нежелательных эффектах препарата на сердечно-сосудистую систему (изменения ЭКГ, аритмии, кардиомиопатия, миокардит).

Перечень нежелательных побочных эффектов на основе спонтанных сообщений, полученных в послерегистрационный период (частота неизвестна)

### Со стороны иммунной системы

Отек Квинке, лейкоцитокластический васкулит

### Нарушение обмена веществ

Псевдофеохромоцитома

### Со стороны нервной системы

Холинергический синдром изменения ЭЭГ, плевротонус (синдром «Пизанской башни»).

### Со стороны сердца

Инфаркт миокарда, что может приводить к летальному исходу; стенокардия.

### Со стороны дыхательной системы

Бронхоспазм, заложенность носа.

### Со стороны пищеварительной системы

Диарея дискомфорт в животе/изжога/диспепсия, колит.

### Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы

Печеночный стеатоз; печеночный некроз гепатотоксичность; гепатофиброз; цирроз печени; нарушение функции печени, что ассоциируется с опасными для жизни последствиями, такими как печеночная недостаточность, необходимость

трансплантации печени и даже смерть.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Нарушение пигментации.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

Мышечная слабость, мышечные спазмы, миалгия, системная красная волчанка.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Ночной энурез; почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Ретроградная эякуляция.

**Срок годности**

3 года.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

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

**Упаковка**

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

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ЧАО «Технолог».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).