

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Азалептин ретард, 200 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: клозапин.

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг клозапина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Азалептин ретард показан к применению взрослым в возрасте от 18 лет для поддерживающей терапии шизофрении, резистентной к терапии.

Лечение пациентов с шизофренией, резистентной к терапии, т.е. при отсутствии эффекта от применения типичных нейролептиков или при их непереносимости.

Отсутствие эффекта определяется как отсутствие удовлетворительного клинического улучшения, несмотря на лечение по крайней мере двумя имеющимися нейролептиками в адекватных дозах в течение необходимого периода времени.

Непереносимость определяется как невозможность добиться достаточного клинического улучшения при применении типичных нейролептиков в связи с развитием тяжелых и неподдающихся коррекции нежелательных неврологических реакций (экстрапирамидные побочные явления или поздняя дискинезия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применять клозапин следует только в том случае, если до начала лечения число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов находятся в пределах нормы, то есть $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное число нейтрофилов $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, при применении препарата необходимо наличие возможности регулярно определять

число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов: еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем не реже одного раза в 4 недели на протяжении всего курса лечения, а также спустя 4 недели после окончания лечения.

Лекарственный препарат не предназначен для применения в дозировках, отличных от 200 мг / сутки. В случае необходимости индивидуального подбора дозы следует перейти на прием препаратов клозапина в лекарственной форме «таблетки».

У пациентов, получающих лекарственные препараты, взаимодействующие с клозапином (такие как бензодиазепины или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), необходима адекватная коррекция дозы препарата.

Переход с предшествующего лечения нейролептиками на терапию клозапином

Применять клозапин в комбинации с другими нейролептиками не рекомендуется. В том случае, когда лечение клозапином необходимо начать у пациента, уже принимающего нейролептик внутрь, снижение дозы или отмену предшествующего препарата следует проводить постепенно. На основании клинических данных лечащий врач должен определить необходимость прекращения приема другого нейролептика перед началом терапии клозапином.

Режим дозирования

Взрослые

Шизофрения, резистентная к терапии

Препарат Азалептин ретард применяется в поддерживающей терапии 1 таблетка 200 мг 1 раз в день, вечерний прием. Поддерживающее лечение должно продолжаться не менее 6 месяцев.

Прекращение терапии: в случае запланированного прекращения лечения препаратом Азалептин ретард необходимо применение препарата клозапин в лекарственной форме «таблетки». Рекомендуется постепенное уменьшение дозы в течение 1 – 2 недель. При необходимости внезапной отмены препарата (например, в случае развития лейкопении) следует установить тщательное наблюдение за пациентом в связи с возможным обострением психотической симптоматики и развитием синдрома отмены, связанного с прекращением антихолинергического действия препарата, проявляющегося в виде профузного потоотделения, головной боли, тошноты, рвоты и диареи.

Прерывание терапии

Прерывание терапии в связи с гематологическими причинами

Эозинофилия

В случае развития эозинофилии рекомендовано отменить лечение препаратом, если число эозинофилов превышает $3000/\text{мм}^3$ ($3 \times 10^9/\text{л}$), и возобновить лечение следует только после уменьшения числа эозинофилов до $< 1000/\text{мм}^3$ ($1 \times 10^9/\text{л}$).

Тромбоцитопения

Рекомендовано отменить лечение препаратом, если число тромбоцитов снижается до $< 50000/\text{мм}^3$ ($50 \times 10^9/\text{л}$).

Регулярный контроль числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов

За 10 дней до начала лечения клозапином следует определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями (число лейкоцитов $\geq 3500/\text{мм}^3$ и абсолютное число нейтрофилов $\geq 2000/\text{мм}^3$). После начала терапии клозапином число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов следует контролировать еженедельно на протяжении 18 недель, в последующем – не реже одного раза в четыре недели в течение всего срока приема препарата, и через 4 недели после полной отмены клозапина.

Во время каждого визита лечащий врач должен напоминать пациенту о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении любых симптомов инфекционного заболевания, при повышении температуры тела, боли в горле или других гриппоподобных симптомах. В случае возникновения любых симптомов инфекции, следует немедленно определить лейкоцитарную формулу крови.

Уменьшение числа лейкоцитов и/или абсолютного числа нейтрофилов

В случае, если в первые 18 недель лечения клозапином число лейкоцитов уменьшается до $3500 - 3000/\text{мм}^3$ и/или абсолютное число нейтрофилов уменьшается до $2000 - 1500/\text{мм}^3$, контроль этих показателей следует проводить, по крайней мере, 2 раза в неделю. После 18 недель терапии клозапином гематологический контроль с минимальной частотой 2 раза в неделю необходим в том случае, если число лейкоцитов снижается до $3000 - 2500/\text{мм}^3$ и/или абсолютное число нейтрофилов – до $1500 - 1000/\text{мм}^3$.

Кроме того, если в период терапии клозапином отмечается существенное уменьшение числа лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем, следует провести повторное определение числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Существенным считают однократное уменьшение числа лейкоцитов на $3000/\text{мм}^3$ и более, или в случае суммарного уменьшения на $3000/\text{мм}^3$ и более в течение 3-х недель.

Препарат следует немедленно отменить, если в первые 18 недель терапии клозапином число лейкоцитов уменьшается до $< 3000/\text{мм}^3$ или абсолютное число нейтрофилов снизилось до $< 1500/\text{мм}^3$, и, если в период после 18 недель терапии клозапином число лейкоцитов уменьшилось до $< 2500/\text{мм}^3$ или абсолютное число нейтрофилов уменьшилось

до $< 1000/\text{мм}^3$. В этих случаях необходимо ежедневное определение числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы и тщательное наблюдение за пациентами в отношении возникновения у них гриппоподобных симптомов или других признаков, указывающих на наличие инфекционного заболевания. После отмены препарата гематологический контроль проводится до полной нормализации гематологических показателей.

Если после отмены клозапина наблюдается дальнейшее уменьшение числа лейкоцитов ниже $2000/\text{мм}^3$ и/или абсолютного числа нейтрофилов ниже $1000/\text{мм}^3$, лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога. При возможности пациент должен быть госпитализирован в специализированное гематологическое отделение, где возможно помещение в отдельный бокс и введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Терапию колониестимулирующим фактором рекомендуется прекращать после увеличения числа нейтрофилов до уровня, превышающего $1000/\text{мм}^3$. В случае развития инфекционного заболевания следует немедленно начать антибиотикотерапию в связи с возможностью развития септического шока.

У пациентов, которым клозапин был отменен в связи с развитием лейкопении и/или нейтропении, нельзя назначать его повторно.

Для подтверждения значений гематологических показателей рекомендуется проводить на следующий день повторный анализ крови, однако клозапин следует отменить уже после получения результатов первого анализа.

Таблица 1. Контроль показателей крови в течение первых 18 недель лечения клозапином

Количество клеток крови		Необходимые действия
Число лейкоцитов $\text{мм}^3/\text{л}$	Абсолютное число нейтрофилов $\text{мм}^3/\text{л}$	
$\geq 3500 (\geq 3,5 \times 10^9)$	$\geq 2000 (\geq 2,0 \times 10^9)$	Продолжение лечения клозапином
3000–3500 ($3 \times 10^9 - 3,5 \times 10^9$)	1500–2000 ($1,5 \times 10^9 - 2 \times 10^9$)	Продолжение лечения клозапином. Контроль анализа крови 2 раза в неделю до увеличения показателей или увеличения количества нейтрофилов и лейкоцитов
$< 3000 (< 3,0 \times 10^9)$	$< 1500 (< 1,5 \times 10^9)$	Незамедлительное

		прекращение лечения
		клозапином. Контроль анализов крови каждый день до нормализации показателей. Контроль инфекционных осложнений. Прием клозапина не возобновлять.

Таблица 2. Контроль показателей крови после первых 18 недель лечения клозапином

Количество клеток крови		Необходимые действия
Число лейкоцитов мм ³ /л	Абсолютное число нейтрофилов мм ³ /л	
> 3000 ($> 3,0 \times 10^9$)	> 1500 ($> 1,5 \times 10^9$)	Продолжение лечения клозапином
2500 – 3000 ($2,5 \times 10^9 - 3,0 \times 10^9$)	1000 – 1500 ($1,0 \times 10^9 - 1,5 \times 10^9$)	Продолжение лечения клозапином. Контроль анализа крови 2 раза в неделю до увеличения показателей или увеличения количества нейтрофилов и лейкоцитов
< 2500 ($< 2,5 \times 10^9$)	< 1000 ($< 1,0 \times 10^9$)	Незамедлительное прекращение лечения клозапином. Контроль анализов крови каждый день до нормализации показателей. Контроль инфекционных осложнений. Прием клозапина не возобновлять.

Прерывание терапии препаратом Азалептин ретард в связи с негематологическими причинами

Пациентам, у которых терапия клозапином, продолжавшаяся более 18 недель, была прервана на срок более 3 дней (но менее 4 недель), показан еженедельный контроль числа лейкоцитов и нейтрофилов в крови в течение дополнительных 6 недель. Если при этом гематологических изменений не отмечается, дальнейший контроль гематологических показателей может осуществляться не реже, чем 1 раз в 4 недели. Если же терапия клозапином была прервана на 4 недели или более, в последующие 18 недель лечения требуется еженедельный гематологический контроль.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Лекарственный препарат Азалептин ретард не следует применять у пациентов в возрасте 60 лет и старше в связи с невозможностью обеспечения режима дозирования препарата в данной лекарственной форме.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Азалептин ретард у детей и подростков младше 18 лет не установлены (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Таблетки препарата Азалептин ретард принимают внутрь, запивая водой.

Таблетка не может быть разделена.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к клозапину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- невозможность регулярного проведения клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы;
- агранулоцитоз, вызванный приемом клозапина, в анамнезе;
- токсическая или идиосинкратическая гранулоцитопения/агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении/агранулоцитоза вследствие ранее применявшейся химиотерапии);
- нарушение функции костного мозга;
- эпилепсия, резистентная к проводимой терапии;
- алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния;
- коллапс и/или угнетение центральной нервной системы (ЦНС) любой этиологии;
- тяжелые заболевания сердца (например, инфаркт);
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

- активные заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, анорексией или желтухой;
- прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность;
- одновременное применение с другими лекарственными препаратами, обладающими выраженным потенциалом вызывать агранулоцитоз, включая пролонгированные формы нейролептиков;
- паралитическая кишечная непроходимость.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Агранулоцитоз

Потенциально серьезными побочными эффектами клозапина являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет 3 % и 0,7 % соответственно.

Агранулоцитоз может представлять угрозу для жизни. Препарат Азалептин ретард может вызывать развитие агранулоцитоза, т.е. снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$).

После того, как определение числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов получило широкое распространение, частота возникновения агранулоцитоза и уровень смертности среди пациентов, у которых возникал агранулоцитоз, заметно снизились. По этой причине меры предосторожности, приведенные ниже, являются обязательными.

У пациентов всех перечисленных категорий препарат Азалептин ретард применяют при соблюдении следующих условий:

- до начала лечения должны находиться в норме как число лейкоцитов ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]), абсолютное число нейтрофилов $> 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$), так и число других форменных элементов крови;
- у пациентов следует регулярно контролировать число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) на фоне лечения (еженедельно в течение первых 18 недель, а затем не реже одного раза в месяц) и в течение 1 месяца после окончательной отмены препарата Азалептин ретард.

У пациентов, у которых в прошлом на фоне применения лекарственных препаратов возникали гематологические нарушения применение клозапина противопоказано.

Врачи, применяющие препарат, должны в полной мере соблюдать требования, касающиеся безопасности.

В ходе каждой консультации пациенту необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания ему следует немедленно связаться с лечащим врачом. Особое внимание следует обращать на гриппоподобные симптомы или другие симптомы инфекционных заболеваний (например, повышение температуры тела,

слабость, заторможенность или боль в горле), что может указывать на нейтропению. В подобных случаях следует немедленно сделать общий анализ крови.

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с высоким риском развития нарушений мозгового кровообращения, а также у пожилых пациентов с деменцией.

Одновременно с клозапином не следует применять лекарственные препараты, обладающие выраженным угнетающим действием на функцию костного мозга. Кроме того, следует избегать одновременного применения антипсихотических препаратов длительного действия в форме депо, которые обладают потенциальным миелосупрессивным действием и не могут быть быстро выведены из организма при необходимости (например, при возникновении гранулоцитопении).

У пациентов, имеющих в анамнезе первичное заболевание костного мозга, возможно применение клозапина только в том случае, когда ожидаемый эффект терапии превосходит риск развития нежелательных реакций. Перед началом лечения клозапином таким пациентам следует пройти тщательное обследование у гематолога.

Особое внимание следует уделять пациентам, имеющим низкое число лейкоцитов вследствие доброкачественной этнической нейтропении. Лечение клозапином в таких случаях может быть начато после получения согласия гематолога.

Холинолитическая активность

Препарат Азалептин ретард обладает м-холиноблокирующей активностью, что может вызывать побочные эффекты со стороны различных органов и систем организма. Тщательное наблюдение показано пациентам с гиперплазией предстательной железы и закрытоугольной глаукомой. Возможно, из-за своих антихолинергических свойств клозапин может вызывать нарушение перистальтики кишечника, степень тяжести которой варьирует от запора до кишечной непроходимости, закупорки копролитами и паралитической кишечной непроходимости. Описаны редкие случаи летального исхода.

Особые меры предосторожности

Гематологические показатели

Поскольку препарат Азалептин ретард может вызывать агранулоцитоз, необходимо соблюдать следующие меры предосторожности.

Одновременно с препаратом Азалептин ретард не следует применять лекарственные препараты, которые способны значительно угнетать кроветворение. Также следует избегать одновременного применения препарата Азалептин ретард с депо-формами антипсихотических препаратов, поскольку подобные препараты могут угнетать кроветворение, и в экстренной ситуации (например, при гранулоцитопении) быстрое выведение таких лекарственных форм из организма невозможно.

У пациентов с первичными заболеваниями костного мозга в анамнезе препарат Азалептин ретард следует применять, только если ожидаемая польза превышает возможный риск. Такие пациенты перед началом лечения должны быть тщательно обследованы гематологом. Перед применением препарата Азалептин ретард, у пациентов с низким числом лейкоцитов, обусловленным доброкачественной этнической нейтропенией, следует получить согласие гематолога.

Мониторинг числа лейкоцитов и АЧН

За 10 дней до начала лечения препаратом Азалептин ретард следует определить число лейкоцитов и других форменных элементов крови, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями (число лейкоцитов $> 3,5 \times 10^9$ [3500/мм³]) и АЧН $> 2,0 \times 10^9$ [2000/мм³]). В течение первых 18 недель лечения число лейкоцитов и АЧН следует определять каждую неделю, а в ходе дальнейшего лечения - не реже 1 раза в месяц; контролировать эти параметры следует и в течение одного месяца после окончания отмены препарата Азалептин ретард. В ходе каждой консультации пациенту, получающему препарат Азалептин ретард необходимо напоминать о том, что при первых признаках лихорадки, боли в горле, других гриппоподобных симптомах и, в особенности, других симптомах инфекционного заболевания, которые могут указать на нейтропению, он должен немедленно обратиться к лечащему врачу. В подобных случаях следует немедленно определить лейкоцитарную формулу.

Прерывание терапии в связи с негематологическими причинами

Тем пациентам, у которых терапия препаратом Азалептин ретард, продолжавшаяся более 18 недель, была прервана на срок более 3 дней (но менее 4 недель), показан еженедельный контроль числа лейкоцитов в крови в течение дополнительных 6 недель. Если никаких нарушений не выявлено, можно перейти на контроль показателей крови с интервалом 4 недели (но не реже). Если же терапия препаратом Азалептин ретард была прервана на 4 недели или более, в последующие 18 недель лечения показатели крови следует контролировать еженедельно.

Низкое число лейкоцитов и АЧН

Если в первые 18 недель лечения препаратом Азалептин ретард число лейкоцитов уменьшается до $3,0 - 3,5 \times 10^9$ /л (3000 – 3500/мм³) и/или АЧН уменьшается до $(1,5 - 2,0) \times 10^9$ /л (1500 – 2000/мм³), общий анализ крови требуется проводить, по крайней мере, 2 раза в неделю. То же требование действует и в том случае, если после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $2,5 - 3,0 \times 10^9$ /л (2500 – 3000/мм³) и/или АЧН уменьшается до $1,0 - 1,5 \times 10^9$ /л (1000 – 1500/мм³).

При значительном уменьшении числа лейкоцитов относительно исходного значения, необходимо повторно определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. «Значительное» снижение определяют, как единовременное уменьшение числа лейкоцитов на $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более, либо как суммарное уменьшение на $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более в течение 3-недельного периода.

Препарат Азалептин ретард следует немедленно отменить, если в первые 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или АНЧ уменьшается до $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), либо если в период после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($2500/\text{мм}^3$) или АНЧ уменьшается до $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$). Впоследствии число лейкоцитов и число других форменных элементов крови следует определять ежедневно, а пациентов следует пристально наблюдать на предмет развития гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на инфекционное заболевание. После отмены препарата Азалептин ретард контролировать показатели крови следует до тех пор, пока они не возвратятся к норме.

Если, несмотря на отмену препарата Азалептин ретард, число лейкоцитов уменьшилось ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) и/или АЧН уменьшилось ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$), лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога.

По возможности, пациента следует направить в специализированное гематологическое отделение, где возможно размещение его в отдельном боксе и применение ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) или Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Колониестимулирующий фактор рекомендуется отменить после того, как АЧН вновь увеличится до уровня выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

В случае развития инфекционного заболевания следует немедленно начать антибиотикотерапию в связи с возможностью развития септического шока.

У пациентов, которым препарат Азалептин ретард был отменен по причине низкого числа лейкоцитов (см. выше), не рекомендовано повторное применение препарата. Для подтверждения значений гематологических показателей анализ крови рекомендуется проводить два дня подряд, однако препарат Азалептин ретард следует отменить уже после получения результатов первого анализа.

Эозинофилия

В случае развития эозинофилии отменять препарат Азалептин ретард рекомендуется, если число эозинофилов превышает $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$), а возобновлять лечение можно только после уменьшения числа эозинофилов до уровня ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

Тромбоцитопения

В случае развития тромбоцитопении препарат Азалептин ретард рекомендовано отменить, если число тромбоцитов уменьшилось до $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ($50000/\text{мм}^3$).

Не следует выписывать рецепты на препарат на период, превышающий интервал между проведением двух анализов крови.

Другие меры предосторожности

Кардиотоксичность

У пациентов с заболеванием сердца препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день – 12,5 мг в один прием). Дозу следует увеличивать медленно и постепенно. Для точности дозирования следует использовать таблетки клозапина 25 мг с риской. Пациентам с заболеваниями ССС тяжелой степени препарат противопоказан. Пациентов с заболеваниями сердца, в анамнезе или, у которых при физикальном обследовании выявлены нарушения со стороны сердца, следует направлять к специалисту для прохождения дальнейшего обследования, которое должно включать ЭКГ. У таких пациентов препарат Азалептин ретард следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск. Лечащий врач должен рассмотреть вопрос о проведении ЭКГ перед началом лечения.

На фоне применения препарата Азалептин ретард может возникнуть ортостатическая гипотензия с обмороком или без него. В редких случаях (примерно у одного пациента из 3000) коллапс может быть тяжелым и сопровождаться остановкой кровообращения и/или дыхания с возможным летальным исходом. Вероятность подобных явлений увеличивается на этапе начального подбора дозы (в особенности в случае быстрого увеличения дозы); очень редко они возникали даже после первого применения препарата. Подобные осложнения, по-видимому, чаще возникают на фоне применения препарата одновременно с бензодиазепинами или другими психотропными средствами. В связи с этим в начале лечения препаратом Азалептин ретард необходимо обеспечивать тщательное медицинское наблюдение пациента.

Миокардит и кардиомиопатия

В первые два месяца лечения в редких случаях может возникать тахикардия покоя, сопровождающаяся аритмией, одышкой или симптомами сердечной недостаточности; в очень редких случаях названные явления могут возникать и на более поздних этапах лечения. Если подобные симптомы возникают (в особенности в период подбора дозы), следует, как можно раньше провести диагностические мероприятия с тем, чтобы исключить миокардит. Симптомы миокардита, вызванного клозапином, так же могут напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа. Также отмечались случаи инфаркта миокарда с летальным исходом. Однако из-за тяжелого заболевания сердца,

имевшегося у пациентов еще до начала лечения, оценить причинно-следственную-связь с применением препарата представлялось затруднительным.

При подозрении на миокардит или кардиомиопатию препарат Азалептин ретард следует немедленно отменить, а пациента без промедления направить к кардиологу. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях миокардита, в т.ч. с летальными исходами.

Такие же признаки и симптомы могут возникать и на более поздних стадиях лечения, и в очень редких случаях могут быть связаны с кардиомиопатией. В подобных случаях показано дальнейшее обследование. При подтверждении диагноза кардиомиопатии препарат Азалептин ретард должен быть отменен.

У пациентов, у которых возникли миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, повторное применение его не рекомендуется.

В ряде случаев одновременно с миокардитом (примерно в 14 % случаев) и перикардитом/перикардальным выпотом отмечалась эозинофилия; однако является ли эозинофилия надежным предиктором кардита, неизвестно. Возможно развитие недостаточности митрального клапана у пациентов, у которых диагностирована кардиомиопатия на фоне лечения препаратом. Получены сообщения о случаях развития недостаточности митрального клапана у пациентов с кардиомиопатией, связанной с терапией клозапином. В указанных случаях при двухмерной эхокардиографии отмечена регургитация слабой или средней степени.

Удлинение интервала QT

Как и другие антипсихотические препараты, препарат Азалептин ретард рекомендуется с осторожностью применять у пациентов, у которых диагностировано заболевание ССС или удлинение интервала QT в семейном анамнезе. Как и другие антипсихотические препараты, препарат Азалептин ретард рекомендуется с осторожностью применять одновременно с лекарственными препаратами, способными удлинять интервал QTc.

Цереброваскулярные явления

На фоне применения некоторых атипичных антипсихотиков у пациентов с деменцией риск нежелательных цереброваскулярных явлений увеличивался приблизительно в 3 раза. Причина, по которой риск подобных явлений увеличивается, не установлена. Повышенный риск развития подобных явлений нельзя исключить и для других антипсихотических препаратов или для других категорий пациентов. В этой связи препарат Азалептин ретард следует с осторожностью применять у пациентов, у которых имеются факторы риска развития инсульта.

Риск тромбозов

Поскольку прием клозапина может быть связан с тромбозом, следует избегать иммобилизации пациентов. Сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при приеме антипсихотических препаратов. Поскольку у пациентов, получающих нейролептики, часто наблюдаются приобретенные факторы риска развития ВТЭ, следует выявлять все возможные факторы риска развития ВТЭ до и во время лечения клозапином и принимать профилактические меры.

Эпилепсия

Препарат Азалептин ретард может снижать судорожный порог. Поскольку на фоне применения препарата Азалептин ретард отмечались эпилептические судороги, частота и выраженность которых зависели от дозы препарата, пациентов с эпилепсией в анамнезе во время лечения препаратом Азалептин ретард следует пристально наблюдать. В подобных случаях следует уменьшить дозу препарата и при необходимости начать противосудорожную терапию.

У пациентов с судорожными приступами в анамнезе доза препарата в первый день должна составлять 12,5 мг 1 раз в сутки; дальнейшее увеличение дозы следует проводить медленно и постепенно. Для точности дозирования следует использовать таблетки клозапина 25 мг с риской.

Лихорадка

На фоне приема препарата Азалептин ретард температура тела у пациентов может временно повышаться до 38 °C и выше (с наибольшей вероятностью в первые 3 недели лечения). Как правило, подобная лихорадка является доброкачественной. В ряде случаев она может сопровождаться увеличением или уменьшением числа лейкоцитов. Пациентов с лихорадкой следует тщательным образом обследовать с целью исключения инфекционного заболевания или агранулоцитоза. В случае высокой лихорадки следует принять во внимание возможность ЗНС. Если диагностирован ЗНС, следует немедленно отменить препарат Азалептин ретард и начать необходимые терапевтические мероприятия.

Падения

Препарат может вызывать возникновение судорог, сомноленции, постуральной гипотензии, сенсорной и двигательной нестабильности, что может приводить к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. Перед началом терапии антипсихотическими препаратами у пациентов с сопутствующими заболеваниями, состояниями, или получающих одновременную медикаментозную терапию, которые могут усугублять вышеуказанные эффекты, следует оценить риск падений. Следует

повторно оценивать данный риск у получающих терапию антипсихотическими препаратами.

Антихолинергические эффекты

Препарат Азалептин ретард обладает антихолинергической активностью, что может обуславливать побочные действия со стороны различных органов и систем организма, поэтому у пациентов с увеличением простаты и закрытоугольной глаукомой клозапин следует применять под пристальным наблюдением. Возможно, из-за своего антихолинергического действия клозапин может вызывать нарушения перистальтики кишечника, степень выраженности которых варьирует от запора до калового завала, кишечной непроходимости, пареза кишечника, мегаколона и инфаркта/ишемии кишечника. В редких случаях подобные явления приводили к летальному исходу. Пациентов, получающих препарат Азалептин ретард, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения запоров и при необходимости своевременно назначать корректирующую терапию с целью предотвращения осложнений.

С особой осторожностью препарат следует применять у пациентов с заболеваниями толстой кишки или оперативными вмешательствами на органах нижнего этажа брюшной полости в анамнезе, которые одновременно получают препараты, способные вызывать запор (в особенности препараты с антихолинергической активностью, например, различные антипсихотические препараты, антидепрессанты, антипаркинсонические препараты и опиоиды), поскольку последние могут усугубить ситуацию. Запор крайне важно распознавать и активно лечить. При назначении Азалептин ретард пациентам с запорами или непроходимостью кишечника в анамнезе следует назначать профилактическое слабительное лечение.

Особая осторожность требуется при рассмотрении вопроса о применении препарата Азалептин ретард одновременно с бензодиазепинами (или с другими препаратами центрального действия).

Метаболические нарушения

На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов, в том числе препарата Азалептин ретард, отмечались метаболические нарушения, которые могут увеличивать риск развития осложнений со стороны ССС и нарушений мозгового кровообращения. К числу таких метаболических нарушений могут относиться гипергликемия, дислипотеинемия и увеличение массы тела. Хотя некоторые метаболические нарушения могут возникать на фоне применения любых атипичных антипсихотических препаратов, каждый препарат этого класса характеризуется своим собственным спектром побочных эффектов.

Гипергликемия

Сообщалось о случаях сахарного диабета и тяжелой гипергликемии (иногда ведущей к кетоацидозу или гиперосмолярной коме), которая возникла даже на фоне применения клозапина у пациентов без гипергликемии в анамнезе. Причинно-следственной связи между этими явлениями и применением препарата Азалептин ретард установлено не было, хотя после отмены препарата у большинства пациентов концентрация глюкозы в крови возвращалась к норме. В небольшом числе случаев отмечалась положительная связь с повторным применением препарата. Влияние препарата Азалептин ретард на метаболизм глюкозы у пациентов с уже имевшимся сахарным диабетом не изучали. У пациентов с сахарным диабетом, которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, следует регулярно определять концентрацию глюкозы в сыворотке крови. У пациентов с факторами риска сахарного диабета (в частности, с избыточной массой тела и сахарным диабетом в семейном анамнезе), которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, до начала лечения и периодически в ходе лечения следует определять концентрацию глюкозы крови натощак. Если у пациентов, применяющих препарат Азалептин ретард, возникает гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, следует рассмотреть возможность развития нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов, у которых на фоне применения атипичных антипсихотических препаратов возникают симптомы гипергликемии, следует определить концентрацию глюкозы натощак. В некоторых случаях после отмены атипичных антипсихотических препаратов концентрация глюкозы приходила в норму; в других случаях гипергликемия требовала дальнейшего лечения, несмотря на отмену препаратов. У пациентов с выраженной гипергликемией, развившейся на фоне приема препарата, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Азалептин ретард.

Дислипидемия

У пациентов, применяющих атипичные антипсихотические препараты, включая препарат Азалептин ретард, отмечались нарушения показателей липидного обмена. Показатели липидного обмена у таких пациентов рекомендуется контролировать (в начале и регулярно в ходе лечения).

Увеличение массы тела

У пациентов, принимающих атипичные антипсихотические препараты, включая препарат Азалептин ретард, отмечалось увеличение массы тела. Следует регулярно контролировать массу тела у таких пациентов.

Рикошетные симптомы/симптомы отмены

При необходимости резкой отмены препарата Азалептин ретард (например, по причине лейкопении) пациента следует тщательно обследовать на предмет возврата психотических симптомов и рикошетных холинергических симптомов, в частности повышенного потоотделения, головной боли, тошноты, рвоты и диареи.

Особые категории пациентов

Нарушения функции печени

Применение атипичных антипсихотических препаратов, в т.ч. препарата Азалептин ретард у пациентов с заболеваниями печени возможно при регулярном контроле функции печени. Если во время лечения препаратом Азалептин ретард развиваются симптомы, которые могут указывать на нарушение функции печени (такие как тошнота, рвота или потеря аппетита), следует немедленно определить показатели функции печени. В случае клинически значимого увеличения этих показателей (более чем в 3 раза) или появления симптомов желтухи лечение препаратом Азалептин ретард следует прекратить. Возобновить лечение можно только при условии нормализации показателей функции печени. В подобных случаях пациентов следует пристально наблюдать.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день – 12,5 мг в один прием). Для точности дозирования следует использовать таблетки клозапина 25 мг с риской.

Пациенты в возрасте старше 60 лет

Лекарственный препарат Азалептин ретард не следует применять у пациентов в возрасте 60 лет и старше в связи с невозможностью обеспечения режима дозирования препарата в данной лекарственной форме.

На фоне применения препарата Азалептин ретард может возникать ортостатическая гипотензия. Также отмечались редкие случаи тахикардии, которая может не исчезать в течение длительного времени. Данная категория пациентов, в особенности, пациенты с нарушением функции ССС, могут быть подвержены этим эффектам в большей степени, чем пациенты более молодого возраста. Кроме того, некоторые пациенты в возрасте > 60 лет могут быть особенно подвержены антихолинергическим эффектам препарата Азалептин ретард (например, задержке мочеиспускания и запору).

Психоз/поведенческие расстройства у пациентов в возрасте старше 60 лет с деменцией, клозапин не показан для лечения психоза/психотических расстройств у пациентов старше 60 лет с деменцией, так как эффективность и безопасность применения клозапина у пациентов данной категории не доказаны.

На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов у пациентов в возрасте > 60 лет с психозом/или поведенческими расстройствами, обусловленными деменцией, увеличивался риск смерти. Анализ данных показал, что у пациентов этой категории риск смерти на фоне применения указанных средств был в 1,6 – 1,7 раз выше, чем на фоне применения плацебо. К факторам, увеличивающим риск наступления смерти на фоне применения антипсихотических препаратов, относятся: седация, заболевание ССС (например, аритмия, внезапная сердечная смерть) или заболевание легких (например, пневмония с аспирацией или без нее).

Вспомогательные вещества

Препарат Азалептин ретард содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременно с клозапином нельзя применять препараты, обладающие существенным угнетающим действием на функцию костного мозга. Не следует применять клозапин одновременно с антипсихотическими препаратами длительного действия в форме депо, которые обладают потенциальным миелосупрессивным действием и не могут быть быстро выведены из организма при необходимости, например, при возникновении нейтропении. Клозапин может усиливать центральное действие этанола, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) и препаратов, угнетающих ЦНС (таких как средства для наркоза, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов и бензодиазепины). Отмечены случаи летального исхода при применении комбинаций данных препаратов с клозапином.

Особую осторожность рекомендуется соблюдать при лечении клозапином пациентов, получающих (или недавно получавших) бензодиазепины или любые другие психотропные препараты, поскольку при этом повышается риск развития сердечно-сосудистого коллапса, который в редких случаях может быть тяжелым и приводить к остановке сердца и/или дыхания. Неизвестно, может ли коррекция дозы предотвратить развитие остановки сердца и/или дыхания. Одновременный прием препаратов лития или других препаратов, влияющих на функцию ЦНС, может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома. Из-за возможности аддитивного действия следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, обладающих антихолинергическим, гипотензивным эффектами, а также препаратов, угнетающих дыхание.

Благодаря своему α -адреноблокирующему действию, клозапин может ослаблять гипертензивное действие норэпинефрина или других препаратов с преимущественным α -адреномиметическим действием, и парадоксально изменять сосудосуживающий эффект эпинефрина.

Поскольку клозапин может снижать судорожный порог, возможно возникновение необходимости в коррекции дозы противоэпилептических препаратов.

Имеются отдельные сообщения о возникновении тяжелых судорожных приступов, в том числе у пациентов без эпилепсии, а также о случаях делирия при одновременном применении клозапина с вальпроевой кислотой. Эти случаи, возможно, являются результатом фармакодинамического взаимодействия, механизм которого остается неясным.

При одновременном применении с препаратами, обладающими выраженной способностью к связыванию с белками плазмы крови (например, варфарин и дигоксин) возможно увеличение концентрации таких препаратов в плазме крови в связи с конкурирующим взаимодействием на уровне белков плазмы крови. При необходимости следует корректировать дозу таких препаратов.

Также, как и другие нейролептики, клозапин необходимо с осторожностью применять одновременно с другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT или электролитные нарушения.

Фармакокинетическое действие

Клозапин является субстратом многих изоферментов группы цитохрома CYP450, в частности 1A2, 3A4 и 2D6, что снижает риск возникновения метаболических взаимодействий на уровне каждого отдельного изофермента. Тем не менее, концентрацию клозапина в плазме крови следует контролировать у пациентов, получающих лечение несколькими препаратами, имеющими сродство к одному или более из указанных изоферментов.

Одновременное применение препаратов, способных взаимодействовать с данными изоферментами может приводить к увеличению или уменьшению концентрации клозапина или одновременно применяемых препаратов в плазме крови.

Теоретически клозапин может приводить к увеличению концентрации в плазме крови трициклических антидепрессантов, производных фенотиазина или противоаритмических препаратов 1C класса, которые, как известно, связываются с изоферментами CYP2D6. Возможно возникновение необходимости в уменьшении дозы указанных препаратов. На данный момент, однако, не отмечено клинически значимых взаимодействий. Одновременное применение с препаратами, влияющими на активность изоферментов

системы цитохрома CYP450, может приводить к изменению концентрации клозапина в плазме крови.

Ингибиторы изоферментов системы цитохрома CYP450

Одновременное применение с препаратами, подавляющими активность изоферментов системы цитохрома CYP450, такими как циметидин (ингибитор изоферментов CYP1A2, 3A4, и 2D6) или эритромицин (ингибитор изофермента CYP3A4), кларитромицин, азитромицин, флувоксамин (1A2), перазин (1A2) или ципрофлоксацин (1A2) и гормональными контрацептивами для приема внутрь (1A2, 3A4, 2C19) с клозапином в высоких дозах приводило к повышению концентрации клозапина в плазме крови и возникновению нежелательных реакций.

У пациентов, получавших клозапин одновременно с флувоксамин, ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP1A2, отмечалось увеличение концентрации первого в плазме крови (до 10 раз) или другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, такими как пароксетин (ингибитор изофермента CYP1A2 и CYP2D6), сертралин (ингибитор изофермента CYP2C8/9 и CYP2D6), флуоксетин (ингибитор изофермента CYP2D6, увеличение до 2 раз) или циталопрам (возможно, слабый ингибитор изофермента CYP1A2, обладающий, скорее всего, самой слабой способностью среди всех ингибиторов обратного захвата серотонина, обуславливающей развитие клинически значимого взаимодействия). Несмотря на вышесказанное, существуют сообщения о развитии клинически значимого взаимодействия при одновременном применении клозапина и циталопрама. Отмечалось также увеличение концентрации клозапина в плазме крови при одновременном применении с венлафоксином.

Мощные ингибиторы/индукторы изофермента CYP3A4, такие как азоловые антимикотики и ингибиторы протеаз, потенциально могут изменять концентрацию клозапина в плазме крови, однако до настоящего времени такие взаимодействия не описаны.

Субстраты изоферментов

Кофеин (субстрат изофермента CYP1A2) может вызывать увеличение концентрации клозапина в плазме крови. Концентрация клозапина уменьшается приблизительно на 50 % в течение 5 дней после отмены кофеина. Следует учитывать данное явление во внимание в случае изменения режима потребления кофе/чая.

При одновременном применении клозапина с ципрофлоксацином в дозе 250 мг в два раза отмечалось увеличение концентрации клозапина и N-десметилклозапина в плазме крови. Также отмечены случаи взаимодействия при одновременном применении клозапина с норфлоксацином или эноксацином.

Индукторы изоферментов системы цитохрома P450

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450 в том числе карбамазепин (одновременное применение которого с клозапином не рекомендовано из-за миелосупрессивного действия) и рифампицин могут способствовать уменьшению концентрации клозапина в плазме крови. При прекращении приема карбамазепина отмечалось увеличение клозапина в плазме крови.

При одновременном применении с фенитоином отмечено уменьшение концентрации клозапина в плазме крови с последующим уменьшением эффективности ранее эффективной дозы препарата.

Компоненты табачного дыма являются индукторами изофермента CYP1A2. В случае резкого прекращения курения у заядлых курильщиков возможно увеличение концентрации клозапина в плазме крови и, как следствие, выраженности побочных эффектов препарата. Омепразол является индуктором изофермента CYP1A2 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP2C19. Получены отдельные сообщения о взаимодействии с ингибиторами протонной помпы (увеличение концентрации клозапина при одновременном применении с омепразолом и пантопразолом, или с комбинацией лансопразола и пароксетина).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В экспериментальных исследованиях у животных отмечалось токсическое действие препарата. Данные о применении препарата при беременности отсутствуют.

Препарат следует применять у беременных только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает риск для плода.

Новорожденные, подвергшиеся воздействию антипсихотических средств в третьем триместре беременности, находятся в группе риска развития экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены» после рождения. У таких новорожденных отмечалось развитие ажитации, мышечной гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и расстройств питания. Степень тяжести симптомов варьировала от легкой до тяжелой, требовавшей интенсивности терапии и длительной госпитализации.

Нейролептики, в т.ч. препарат Азалептин ретард, следует применять при беременности только при очевидной необходимости. При необходимости прекращения применения препарата во время беременности отмену лечения препаратом Азалептин ретард следует производить постепенно.

Лактация

Исследования, проведенные у животных, позволяют предполагать, что клозапин выводится с грудным молоком и влияет на новорожденного, в связи с чем при применении препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

При применении других нейролептиков у некоторых пациенток репродуктивного возраста может возникнуть аменорея. При переводе таких пациенток на лечение клозапином возможно восстановление нормального менструального цикла. В этой связи пациенткам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции.

Женщины с репродуктивным потенциалом

При применении препарата Азалептин ретард пациенткам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Препарат Азалептин ретард может оказывать седативное действие и снижать порог судорожной готовности, поэтому пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, особенно в первые недели лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции клозапина в основном предсказуемы на основании его фармакологических свойств, за исключением агранулоцитоза.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при применении клозапина являются агранулоцитоз, судороги, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и лихорадка. Наиболее частыми нежелательными реакциями клозапина являются сонливость/седация, головокружение, тахикардия, запор, повышенное слюноотделение.

В клинических исследованиях доля пациентов, прекративших прием клозапина из-за нежелательных явлений, связанных с клозапином, составляла от 7,1 % до 15,6 %. Наиболее частыми причинами прекращения приема были лейкопения, сонливость, головокружение и психотические нарушения.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже суммированы нежелательные реакции (НР) по частоте возникновения, о которых сообщалось при применении препарата Азалептин ретард. В пределах каждой группы НР представлены в порядке уменьшения тяжести.

Очень часто:	$\geq 1/10$
Часто:	$\geq 1/100$, но $< 1/10$
Нечасто:	$\geq 1/1000$, но $< 1/100$

Редко: $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$
 Очень редко: $< 1/10000$
 Частота неизвестна: на основании имеющихся данных оценить невозможно.

Частота встречаемости	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:</i>	
Часто:	лейкопения, нейтропения, эозинофилия*, лейкоцитоз*;
Нечасто:	агранулоцитоз*;
Редко:	анемия, лимфопения;
Очень редко:	тромбоцитопения, тромбоцитоз.
<i>Нарушение метаболизма и питания</i>	
Часто:	увеличение массы тела (4 – 31 %);
Редко:	ухудшение течения сахарного диабета, нарушение толерантности к глюкозе, развитие сахарного диабета;
Очень редко:	гиперосмолярная кома, кетоацидоз, выраженная гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.
<i>Психические нарушения</i>	
Часто:	дизартрия;
Нечасто:	дисфония (заикание);
Редко:	ажитация, беспокойство.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто:	сонливость/седация (39 – 46 %), головокружение (19 – 27 %);
Часто:	припадки/судороги/миоклонические приступы**, экстрапирамидные симптомы**, акатизия, тремор, ригидность мышц, головная боль;
Нечасто:	злокачественный нейролептический синдром (ЗНС);
Редко:	спутанность сознания, делирий;
Очень редко:	поздняя дискинезия**, обсессивно-компульсивные расстройства.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Часто:	нечеткость зрения.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Очень часто:	тахикардия (25 %, особенно в первые недели терапии);
Часто:	изменения на электрокардиограмме (ЭКГ)***;
Редко:	циркуляторный коллапс, аритмия, миокардит, перикардит;
Очень редко:	кардиомиопатия, остановка сердца.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто:	обморок, ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия;
Редко:	тромбоэмболия, включая летальные случаи и случаи сочетания тромбоэмболии с некрозом органов (например, кишечника), шок как результат тяжелой артериальной гипотензии, в особенности на фоне агрессивного увеличения дозы препарата (с такими потенциально тяжелыми последствиями, как остановка кровообращения или дыхания).
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	

Редко:	аспирация пищи, пневмония и инфекции нижних дыхательных путей (в отдельных случаях с летальным исходом);
Очень редко:	угнетение дыхания/остановка дыхания.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Очень часто:	запор (14 – 25 %), гиперсаливация (31 – 48 %);
Часто:	тошнота, рвота, анорексия, сухость во рту;
Редко:	дисфагия;
Очень редко:	кишечная непроходимость/закупорка копролитами/паралитическая кишечная непроходимость, увеличение околоушной слюнной железы.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Часто:	увеличение активности печеночных ферментов;
Редко:	панкреатит, гепатит, холестатическая желтуха;
Очень редко:	фульминантный некроз печени.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко:	кожные реакции.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Часто:	задержка мочи, недержание мочи;
Очень редко:	интерстициальный нефрит.
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы</i>	
Очень редко:	приапизм.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Часто:	лихорадка, доброкачественная гипертермия, нарушение потоотделения/терморегуляции, чувство усталости;
Очень редко:	внезапная смерть (причины неизвестны).
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Редко:	повышение активности креатинфосфокиназы;
Очень редко:	гипонатриемия.

* В большинстве случаев (примерно в 70 %) агранулоцитоз возникает в первые 18 недель лечения. Чтобы не допустить развития этого угрожающего жизни нежелательного явления, препарат требуется немедленно отменить. Необходимо регулярно определять число лейкоцитов. Несмотря на то, что, как правило, проявления агранулоцитоза обратимы после отмены лечения препаратом Азалеπτин ретард, они могут приводить к сепсису и летальному исходу. Также могут возникать лейкоцитоз и/или эозинофилия неясной этиологии, в особенности в первые несколько недель лечения.

** Клозапин может вызывать изменения ЭЭГ, в том числе комплексы пик-волна, а также снижает судорожный порог (степень снижения зависит от дозы) и может вызывать миоклонические или генерализованные судорожные приступы. Вероятность перечисленных нарушений увеличивается в случае быстрого

увеличения дозы у пациентов с уже имевшейся эпилепсией. В подобных случаях следует уменьшить дозу препарата и при необходимости начать противосудорожную терапию. Применение карбамазепина следует избегать, поскольку он может угнетать кроветворение; в случае применения других противосудорожных средств следует помнить о возможности фармакокинетического взаимодействия. Сообщалось о судорогах с летальным исходом. Экстрапирамидные нарушения, возникающие на фоне применения клозапина, протекают в более легкой форме и возникают реже, чем в случае применения традиционных антипсихотических средств. До сих пор не подтверждено, что в качестве побочного эффекта во время лечения клозапином может возникать острая дистония. В очень редких случаях при терапии клозапином отмечалась поздняя дискинезия у пациентов, которые ранее получали другие антипсихотические препараты, поэтому причинно-следственную связь между этими явлениями и применением клозапина установить не удалось. У пациентов, у которых поздняя дискинезия развивалась на фоне применения других антипсихотиков, на фоне лечения клозапином состояние улучшалось. Нечасто у пациентов, получавших клозапин в отдельности или в комбинации с препаратами лития либо другими препаратами центрального действия, отмечалось развитие ЗНС. В подобных случаях следует немедленно отменить клозапин и начать интенсивную терапию. Основными симптомами ЗНС являются мышечная ригидность, гипертермия, когнитивные изменения и вегетативная лабильность.

*** Часто могут возникать изменения ЭКГ (депрессия сегмента ST, уплощение и инверсия зубца Т, нарушение проводимости); также отмечались отдельные случаи аритмии, перикардита (с перикардальным выпотом или без него), кардиомиопатии и миокардита (с эозинофилией или без нее), некоторые из которых закончились летальным исходом. Клинические проявления могут напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа. По этой причине у пациентов, у которых на фоне применения клозапина развилась тахикардия покоя, сопровождающаяся аритмией, одышкой или проявлениями сердечной недостаточности, следует заподозрить миокардит, а в случае подтверждения такого диагноза лечение препаратом следует отменить. Описаны очень редкие случаи желудочковой тахикардии, остановки кровообращения и удлинения интервала QT, которое может сопровождаться пируэтной тахикардией; однако данных, убедительно указывающих на причинно-следственную связь этих явлений с применением данного лекарственного препарата, не имеется.

нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований безопасности.

Летальные исходы на фоне лечения

Известно, что у психиатрических пациентов, получающих традиционные антипсихотические средства, случается внезапная смерть неясной этиологии; подобные случаи описаны и у пациентов, не получавших каких-либо препаратов.

Подобные случаи имели место и на фоне лечения клозапином, даже у пациентов молодого возраста. Возможно, они связаны с побочными эффектами клозапина со стороны ССС (изменения ЭКГ, аритмии, кардиомиопатии, миокардит). НЛР, полученные из спонтанных сообщений и публикаций.

Описание отдельных нежелательных реакций

Информация о перечисленных нежелательных реакциях основана на спонтанных сообщениях, поэтому на основании имеющихся данных частоту их возникновения определить невозможно.

Частота встречаемости	Нежелательная реакция
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания:</i>	
Частота неизвестна:	сепсис.
<i>Нарушения со стороны иммунной системы:</i>	
Частота неизвестна:	лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), ангионевротический отек, лейкоцитокластический васкулит.
<i>Нарушения со стороны эндокринной системы</i>	
Частота неизвестна:	псевдофеохромоцитома.
<i>Нарушение метаболизма и питания</i>	
Частота неизвестна:	ожирение.
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Частота неизвестна:	холинергический синдром, возникший после отмены препарата, изменения на ЭЭГ, синдром «Пизанской башни» (боковой наклон туловища и головы, иногда с некоторой ротацией и с отклонением туловища кзади), синдром беспокойных ног.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Частота неизвестна:	инфаркт миокарда*, миокардит*, боль в грудной клетке/стенокардия, ощущения «сердцебиения», фибрилляция предсердий, недостаточность митрального клапана при кардиомиопатии, связанной с клозапином.
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Частота неизвестна:	артериальная гипотензия.

<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Частота неизвестна:	выпот в плевральную полость, синдром апноэ во сне, бронхоспазм, заложенность носа.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Частота неизвестна:	мегаколон*, ишемия/инфаркт кишечника*, некроз кишечника*, некротический колит*, язва кишечника* и перфорация кишечника*, диарея, боли, дискомфорт в брюшной полости/изжога/диспепсия/вздутие, колит.
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна:	стеатоз печени, некроз печени, гепатотоксичность, фиброз печени, цирроз печени, поражение печени (печеночное, холестатическое, смешанное), включая жизнеугрожающие состояния, печеночная недостаточность, приводящая к смертельному исходу или пересадке печени.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Частота неизвестна:	нарушение пигментации.
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Частота неизвестна:	рабдомиолиз, мышечная слабость, мышечные спазмы, боль в мышцах, системная красная волчанка.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Частота неизвестна:	почечная недостаточность, ночное недержание мочи.
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>	
Частота неизвестна:	абстинентный синдром новорожденных
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы</i>	
Частота неизвестна:	ретроградная эякуляция.
<i>Общие расстройства</i>	
Частота неизвестна:	полисерозит.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Частота неизвестна:	падение (связанное с судорогами, сомноленцией, постуральной гипотензией, сенсорной и двигательной нестабильностью, индуцированными клозапином).
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Частота неизвестна:	повышение уровня триглицеридов.

* Данные НР в некоторых случаях заканчивались летальным исходом.

Применение у пациентов старше 60 лет

При лечении клозапином у пациентов старше 60 лет возможно развитие ортостатической гипотензии. Кроме того, сообщалось о редких случаях тахикардии, которая может сохраняться длительно. Пациенты этой возрастной группы, особенно имеющие нарушения функции ССС, могут быть более чувствительными к указанным эффектам. Пациенты пожилого возраста могут быть особенно чувствительны к антихолинергическим эффектам клозапина, приводящим к таким проявлениям, как задержка мочеиспускания и запор.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непосредственного мониторинга соотношения «польза/риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +78005509903

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка.

В случаях острой преднамеренной или случайной передозировки препаратом, исход которых был зарегистрирован, смертность составляла около 12 %. Большинство летальных исходов были обусловлены сердечной недостаточностью или аспирационной пневмонией и возникли после приема доз препарата, превышавших 2000 мг. Описаны случаи выздоровления после приема дозы свыше 10000 мг. Однако у нескольких взрослых пациентов, в основном у тех, кто ранее не получал клозапин, прием препарата в дозе 400 мг привел к развитию угрожающих жизни коматозных состояний и в одном случае – к летальному исходу. У детей младшего возраста прием 50 – 200 мг клозапина оказывал сильное седативное действие или приводил к развитию комы, при этом летальных исходов не зарегистрировано.

Симптомы: сонливость, усталость, летаргия, спутанность сознания, кома, арефлексия, галлюцинации, агитация, делирий, экстрапирамидные симптомы, оживление рефлексов, судороги; гиперсаливация, расширение зрачков, «затуманивание» зрения, колебание температуры тела; артериальная гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмия;

аспирационная пневмония, одышка, угнетение дыхания или дыхательная недостаточность.

Лечение: специфического антидота для клозапина не существует. В первые 6 часов после приема препарата промывание желудка и/или применение активированного угля. Симптоматическая терапия при непрерывном контроле функций сердечно-сосудистой системы, поддержании функции дыхания, контроле электролитов и кислотно-щелочного равновесия.

Перитонеальный диализ и гемодиализ в случае олиго- или анурии (однако, применение данным методов вряд ли способствует значительному увеличению выведения в связи с высокой способностью клозапина связываться с белками плазмы крови).

Для коррекции некоторых симптомов возможно применение нижеуказанных методов.

Антихолинергические эффекты

Применение ингибиторов холинэстеразы, в том числе физостигмина (проникает через гематоплацентарный барьер), пиридостигмина и неостигмина.

Аритмия

Применение препаратов калия, натрия бикарбоната или препаратов наперстянки в зависимости от симптомов; противопоказано применение хинидина и прокаинамида.

Артериальная гипотензия

Внутривенное введение раствора альбумина или других плазмозамещающих растворов. Наиболее эффективными стимуляторами кровообращения являются допамин и производные ангиотензина. Противопоказано применение эпинефрина и других бета-адреномиметиков, поскольку при их применении может развиваться дополнительная вазодилатация.

Судороги

Внутривенное введение диазепама или медленная внутривенная инфузия фенитоина. Противопоказано применение барбитуратов длительного действия.

По причине возможности развития отсроченных реакций тщательное медицинское наблюдение следует осуществлять в течение минимум 5 дней.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; диазепины, оксазепины, тиазепины и оксепины

Код АТХ: N05AH02

Механизм действия

Азалептин ретард – атипичный нейролептик, оказывает антипсихотическое и седативное действие, не вызывая при этом выраженных экстрапирамидных реакций и практически не влияя на концентрацию пролактина в крови. В экспериментальных исследованиях показано, что клозапин не вызывает катаlepsии и не подавляет стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина или амфетамина.

Клозапин оказывает слабое блокирующее действие в отношении дофаминовых D₁-, D₂-, D₃- и D₅-рецепторов и выраженное блокирующее действие в отношении D₄-рецепторов. Кроме того, он обладает выраженным α-адреноблокирующим, антихолинергическим, антигистаминным эффектами, а также подавляет реакцию активации на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Показано также, что клозапин обладает антисеротонинергическими свойствами.

Фармакодинамические эффекты

Клинически клозапин оказывает быстрый и заметный седативный эффект, а также антипсихотическое действие, особенно у пациентов с шизофренией, резистентной к лечению другими антипсихотическими препаратами.

Доказана эффективность клозапина в отношении продуктивных и негативных симптомов шизофрении, как при краткосрочном, так и при длительном применении, кроме того, наблюдалась положительная динамика некоторых когнитивных нарушений.

При наблюдении за 980 пациентами в течение 2 лет показано, что у пациентов, получающих клозапин, риск суицидального поведения (оценивалось как число попыток суицида, так и госпитализаций для предотвращения суицида) был на 24 % ниже, чем у пациентов, получавших оланзапин. Отличительным качеством клозапина является то, что он практически не вызывает выраженных экстрапирамидных реакций, таких как острая дистония и поздняя дискинезия. Побочные эффекты в виде паркинсонизма и акатизии при применении клозапина отмечаются редко. В отличие от других нейролептиков, клозапин не вызывает увеличения или вызывает очень незначительное увеличение концентрации пролактина, что позволяет избежать таких побочных эффектов, как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция. Потенциально серьезными побочными реакциями терапии клозапином являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет соответственно 3 % и 0,7 %.

Клиническая эффективность

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании III фазы, проведенном с участием 266 пациентов с терапевтически резистентной шизофренией, в течение 26 недель оценивалась эффективность препарата Азалептин ретард, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой,

200 мг, применяемого один раз в сутки, по сравнению с препаратом клозапина в форме таблеток с немедленным высвобождением, 100 мг, назначаемым дважды в сутки.

Среднее значение общего балла по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) снижалось от исходного уровня с 74,9 до 63,9 балла, что отражает уменьшение выраженности психотической симптоматики. К концу курса терапии устойчивое клиническое улучшение наблюдалось у большинства пациентов, что сопровождалось снижением тяжести заболевания по шкале CGI-S (Clinical Global Impression – Severity) и улучшением общего клинического состояния по шкале CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement).

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат Азалептин ретард обладает клинической эффективностью, сопоставимой с препаратами клозапина немедленного высвобождения. Применение лекарственной формы с пролонгированным высвобождением обеспечивает стабильное терапевтическое действие при более удобном режиме дозирования – один раз в сутки, без снижения эффективности лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь клозапин всасывается на 90 – 95 %. За счет метаболизма «первого прохождения» через печень абсолютная биодоступность составляет порядка 50 – 60 %.

В рандомизированном перекрестном клиническом исследовании у взрослых пациентов с шизофренией показано, что после перорального приема пролонгированной формы скорость всасывания ниже по сравнению с таблетками немедленного высвобождения: среднее время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет около 7 часов, при этом экспозиция сопоставима с обычной формой при равной суточной дозе.

Распределение

Клозапин широко распределяется в тканях; связывание с белками плазмы составляет около 95 %, кажущийся объем распределения – примерно 1,6 л/кг. Пролонгированная лекарственная форма (пролонгированное/немедленное высвобождение) на параметры распределения не влияет.

Биотрансформация

Клозапин метаболизируется преимущественно изоферментами CYP1A2 и CYP3A4, в меньшей степени – CYP2C19 и CYP2D6. Среди основных метаболитов фармакологической активностью обладает N-десметилклозапин (эффект выражен слабее и короче по длительности, чем у исходного соединения).

Элиминация

Элиминация носит двухфазный характер. В неизмененном виде клозапин определяется в моче и кале в следовых количествах; около 50 % принятой дозы выводится в виде метаболитов почками и около 30 % – через кишечник. Для пролонгированной формы на фоне более медленного всасывания отмечается увеличение среднего периода полувыведения ($T_{1/2}$), в среднем около 26,5 ч.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) K15M CR

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 2910 тип 606

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Магния стеарат

Состав оболочки: готовая пленочная оболочка (поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк, краситель алюминиевый лак хинолиновый желтый, краситель железа оксид красный).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Список сильнодействующих веществ. Лекарственный препарат подлежит предметно-количественному учету.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 и фольги алюминиевой.

3, 5 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»)

654034, Кемеровская область – Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район
Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3

тел. (3843) 994-222

root@organica.su.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»)

654034, Кемеровская область – Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район
Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3

тел. (3843) 994-222

root@organica.su.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Азалептин ретард доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-
коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.