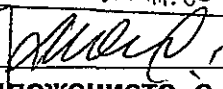


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

Clozapin HEXAL®

1. Търговско име на лекарствения продукт:
Clozapin HEXAL®
/Клозапин ХЕКСАЛ®/

стр. 1 от 19	
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	11814 - 11-11-919
разрешение за употреба №	24.11.05
685/08.11.05	

Clozapin HEXAL® може да предизвика агранулоцитоза. Приложението е ограничено само при:

- пациенти с шизофрения, които не отговарят на или не понасят лечение с други невролептици или пациенти с психози, при Паркинсонова болест, в случаите когато друго лечение е показало неефективност (виж т. 4.1)
- пациенти с нормална кръвна картина (брой левкоцити $\geq 3500 \text{ mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) и брой на неутрофилните гранулоцити $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)
- пациенти, при които може редовно да се проследява броя на левкоцитите и неутрофилите съгласно следната схема: веднъж седмично през първите 18 седмици от терапията и след това поне веднъж на 4 седмици по време на целия лечебен курс. Мониторирането трябва да продължи по време на лечението, както и за 4 седмици след спиране на терапията с clozapin.

Лекуващият лекар трябва да спазва стриктно изискваните мерки за безопасност. При всяко посещение на болния, приемащ продукта, трябва да се напомня, че поява на каквато и да е инфекция трябва незабавно да се съобщи на лекуващия лекар. Особено внимание трябва да се обръща на грипоподобните симптоми като напр. висока температура или болки в гърлото, както и всеки друг симптом на инфекция, който може да бъде индикация за неутропения.

Clozapin трябва да се отпуска под строг лекарски контрол, в съответствие с официалните препоръки.

Миокардит

Приложението на clozapin е свързано с повишен риск от миокардит, който в редки случаи е бил с летален изход. Рискът от миокардит е повишен през първите 2 месеца от лечението. Рядко са докладвани летални случаи на кардиомиопатия.

Миокардит или кардиомиопатия се очакват при пациенти, при които се наблюдава тахикардия в покой, особено през първите 2 месеца от лечението, и/или палпитации, аритмии, болки в гърдите и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. неочаквана умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, подобни на тези при инфаркт на миокарда.

При съмнение за миокардит или кардиомиопатия clozapin трябва да се прекъсне незабавно и пациентът да бъде насочен към кардиолог.

Пациентите с предварително съществуващи миокардит или кардиомиопатия, причинени от clozapin, не трябва да приемат продукта повторно.

2. Количествен и качествен състав:

1 таблетка съдържа 25 mg, 50 mg или 100 mg clozapin.

За помощните вещества виж т.6.1.



3. Лекарствена форма:

Светло жълти, кръгли, делими таблетки.

4. Клинични данни:**4.1. Показания:**

Clozapin HEXAL® е показан при резистентна на терапия шизофрения и при болни от шизофрения, които не понасят лечение с други невролептици, включително атипични невролептици (поради тежки, нелечими неврологични нежелани лекарствени реакции).

Резистентен на терапия се дефинира като липса на задоволително клинично подобрение, въпреки употребата на адекватна доза на поне два различни невролептични продукта, включително атипични невролептици, приложени за необходимия срок на лечение.

Clozapin е показан при психози, възникнали при болест на Паркинсон, когато стандартното лечение е било неефективно.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Дозата трябва да бъде определена индивидуално. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза.

Лечението с clozapin може да бъде започнато само при пациенти с брой на левкоцитите $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{l}$) и брой на неутрофилите $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{l}$), които са в рамките на референтните стойности.

Дозата трябва да бъде адаптирана при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да повлияят фармакодинамиката или фармакокинетиката на clozapin, като бензодиазепини или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRIs) (виж т. 4.5).

Препоръчват се следните дозировки:

Резистентна на терапия шизофрения**Начално лечение**

Началната доза трябва да бъде 12,5 mg (1/2 таблетка от 25 mg) веднъж или два пъти дневно през първия ден, последвана от 25 mg или 50 mg на втория ден. Ако поносимостта е добра, дневната доза може да се повиши бавно с 25-50 mg, в рамките на 2-3 седмици, до достигане на 300 mg/ден. След това, ако е необходимо, дневната доза може да бъде повишена с 50-100 mg през интервал от половин седмица или за предпочитане 1 седмица.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се лечението да започне с много ниска доза (12,5 mg като еднократна доза през първия ден) и следващото повишаване на дозата да не надвишава 25 mg/дневно.

Деца

Безопасността и ефикасността на clozapin при деца под 16 год. не са установени, поради това продукта не трябва да се прилага при тази възрастова група.

Терапевтична ширина на дозата

При повечето пациенти антипсихотичният ефект може да се очаква при доза 200-450 mg/дневно, разделена в два приема. Общата дневна доза може да се



раздели неравномерно, като най-голямата част се приема преди нощния сън (за поддържаща доза виж по-долу).

Максимална доза

За достигане на оптимален терапевтичен ефект, при някои пациенти може да са необходими по-високи дози, в тези случаи добре обмисленото повишаване (не повече от 100 mg) е приемливо до 900 mg/ден. Трябва да се има предвид възможността от засилване на нежеланите реакции (особено гърчове) при дози над 450 mg/дневно.

Поддържаща доза

След постигане на максимален терапевтичен ефект много пациенти могат да бъдат ефективно поддържани с по-ниски дози. Препоръчва се внимателно понижаване на дневния прием. Лечението трябва да се продължи най-малко 6 месеца. Ако дневната доза не надвишава 200 mg, продуктът може да се приема еднократно вечер.

Прекратяване на терапията

Ако се планира спиране на терапията с clozapin, се препоръчва постепенно понижаване на дозата за период от 1-2 седмици. Ако се налага рязко спиране на терапията с clozapine (напр. поради левкопения), пациентът трябва внимателно да бъде мониториран за рецидив на психозата, както и за симптоми на холинергичен "rebound" ефект като повишено изпотяване, главоболие, гадене, повръщане и диария.

Лечение след прекъсване

Ако интервалът от последния прием надвишава 2 дена, лечението трябва да бъде започнато отначало с 12,5 mg еднократно или двукратно през първия ден. Ако тази доза се понася добре, дозата може да бъде титрирана до терапевтично ниво по-бързо, отколкото се препоръчва при започване на лечението. При пациенти, при които по време на първоначалното лечение са наблюдавани белодробен и/или сърдечен арест, след което дозата успешно е била титрирана до терапевтично ниво, титрирането след прекъсване трябва да се извърши с изключително внимание.

Преминаване от друг невролептик към clozapin

Най-общо не се препоръчва комбиниране на clozapin с други невролептици. Ако е необходимо приложение на clozapine при пациенти, вече приемащи перорални невролептици, се препоръчва първо да се спре приема на другите продукти чрез постепенно понижаване на дозата.

Психози, възникнали в курса на лечение на Паркинсонова болест, когато стандартното лечение е било неефективно

Начално лечение

Началната доза не трябва да надвишава 12.5 mg/ден (1/2 таблетка от 25 mg) като еднократна доза вечер. След това дозата трябва да се повишава с 12.5 mg най-много 2 пъти седмично максимално до 50 mg/дневно. Дозата, която трябва да се достигне след края на втората седмица. За предпочитане е общата дневна доза да се прилага като еднократен прием вечер.



Средната ефективна доза обикновено е между 25 и 37.5 mg/ден. В случай, че лечение за 1 седмица с доза от 50 mg не доведе до задоволителен резултат, дозата може да бъде повишавана внимателно с 12.5 mg/седмица.

Максимална доза

Дневната доза от 50 mg/ден може да бъде надвишавана само по изключение, като дневна доза от 100 mg никога не трябва да бъде надвишавана. Увеличаването на дозата трябва да бъде ограничено или преустановено при поява на ортостатична хипотония, силна седация или обърканост. През първите седмици от лечението трябва да се следи кръвното налягане.

След пълна ремисия на психотичните симптоми за поне 2 седмици е възможно повишаване на дозата на антипаркинсоновия продукт въз основа на двигателния статус. При повторна поява на психотичните симптоми дозата на clozapine може да бъде повишена с 12.5 mg/седмица максимално до 100 mg/ден, приложена в един или два отделни приема (виж по-горе).

Спиране на терапията

Препоръчва се постепенно понижаване на дозата с 12.5 mg за поне 1 седмица (за предпочитане на 2 седмици).

Терапията трябва да се преустанови незабавно при поява на неутропения или агранулоцитоза както е указано в т. 4.4. В този случай е необходимо внимателно психиатрично мониториране на пациента, тъй като симптомите могат да рецидивират бързо.

Начин на употреба:

Таблетките се приемат с течност.

4.3. Противопоказания:

- свръхчувствителност към активната съставка и/или някое от помощните вещества
- пациенти, които не могат да бъдат подлагани на редовни кръвни изследвания
- токсична или алергична гранулоцитопения/агранулоцитоза в анамнезата (с изключение на гранулоцитопения/агранулоцитоза в резултат на предшестваща химиотерапия)
- анамнеза за агранулоцитоза, предизвикана от clozapine
- нарушена костно-мозъчна функция
- неконтролирана епилепсия
- алкохолна или друга психоза от интоксикация, лекарствена интоксикация, коматозни състояния
- циркулаторен колапс и/или потискане на ЦНС от всякакъв произход
- тежка нефропатия или кардиомиопатия (напр. миокардит)
- активни заболявания на черния дроб, придружени с гадене, анорексия или иктер, прогресивна хепатопатия, чернодробна недостатъчност
- паралитичен илеус

Лечението с clozapine не трябва да се започва едновременно с лекарствени продукти, които могат да предизвикат агранулоцитоза. Не се препоръчва едновременно приложение с депо-невролептици.



4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба:

Clozapine може да предизвика агранулоцитоза. Случаите на агранулоцитоза и смъртността при агранулоцитоза са намалели значително, след мониториране броя на левкоцитите и неутрофилните гранулоцити. Следните предпазни мерки са задължителни и трябва да се спазват в съответствие с официалните препоръки.

Поради риск, свързан с приложението на clozapine, лекарственият продукт може да се прилага само при тези пациенти, които отговарят на изискванията в т. 4.1. и:

- които първоначално имат нормална кръвна картина (брой левкоцити $\geq 3500 \text{ mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{l}$) и брой неутрофили $\geq 2000 \text{ mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{l}$) и
- при които е възможно регулярно мониториране на левкоцитите и неутрофилите веднъж седмично през първите 18 седмици от лечението и най-малко на всеки 4 седмици по време на целия лечебен курс. Мониторирането на кръвната картина трябва да продължи 4 седмици след пълното спиране на лечението с clozapine.

Преди началото на терапия с clozapine трябва да се направи кръвен тест на пациентите (виж агранулоцитоза), пълен физически преглед и да се снесе анамнеза. Пациенти с анамнеза за кардиомиопатия или анормални сърдечни показатели, установени при прегледа, трябва да бъдат насочени към специалист за допълнителни изследвания, включително ЕКГ. Такива пациенти трябва да бъдат лекувани, само ако очакваната полза надвишава риска (виж т. 4.3). Лекуващият лекар трябва да прецени дали да направи ЕКГ преди лечението.

Лекуващият лекар трябва да спазва напълно необходимите мерки за безопасност.

Преди започване на лечението лекарят трябва да се увери, че при пациента не са възниквали нежелани хематологични реакции в резултат на clozapine, които да са довели до неговото прекъсване. Не трябва да се издават рецепти с количество за период, по-продължителен от времето между две изследвания на кръвния ред.

Clozapine трябва да се прекъсне незабавно по всяко време на терапията, ако броя на левкоцитите е под 3500 mm^3 ($3.5 \times 10^9/\text{l}$) и броят на неутрофилите е под 1500 mm^3 ($1.5 \times 10^9/\text{l}$).

Пациенти, при които clozapine е бил прекъсван поради понижен брой левкоцити или неутрофили, не трябва да приемат повторно clozapine.

При всяка консултация на пациента, приемащ clozapine, трябва да бъде напомняно да уведоми незабавно лекаря при поява на всякаква инфекция. Особено внимание трябва да се обръща на симптоми, подобни на тези при грип като повишена температура, болки в гърлото или други признаци на инфекция, което може да е показание за неутропения.

Пациентите и техните болногледачи трябва да бъдат информирани, че при поява на който и да е от тези симптоми трябва незабавно да се извърши диференциално броене.

Всеки лекар трябва да пази досие с резултатите от кръвните изследвания на всички пациенти и да предприеме всички стъпки, необходими за предпазване на тези пациенти от случайно повторно излагане на риск в бъдеще.



Пациенти с анамнеза за първични нарушения на костно-мозъчната функция могат да бъдат лекувани, само ако ползата надвишава риска. Тези пациенти трябва внимателно да бъдат прегледани от хематолог преди началото на лечението.

Пациенти с малък брой левкоцити поради доброкачествена расова неутропения се подлагат на специална преценка и могат да бъдат лекувани с clozapine само със съгласието на хематолог.

Мониториране броя на левкоцити и гранулоцити

Броят на левкоцитите и диференциалната кръвна картина трябва да се мониторира 10 дни преди започване на терапия с clozapine, за да бъде сигурно, че само пациенти с нормален брой левкоцити ($3500 \text{ mm}^3 (\geq 3.5 \times 10^9/\text{l})$) и неутрофили ($\geq 2000 \text{ mm}^3 (2.0 \times 10^9/\text{l})$) ще приемат лекарствения продукт. След започване на лечението с clozapine левкоцитите и неутрофилите трябва да бъдат мониторирали всяка седмица през първите 18 седмици и поне веднъж месечно след това.

Мониторирането трябва да продължи през целия курс на лечение, както и 4 седмици след спиране на лечението с clozapine или до пълното възстановяване на кръвната картина (виж по-долу "Малък брой левкоцити/неутрофили"). При всяка консултация на пациента трябва да се напомня, че е необходимо да уведоми лекуващия лекар, ако се появят симптоми на каквато и да е инфекция, фебрилитет, болки в гърлото или други грипоподобни симптоми. При поява на симптоми на инфекция трябва незабавно да се изследва броят на левкоцитите и да се проведе диференциално кръвно броене.

Малък брой левкоцити/неутрофили

Ако по време на терапия с clozapine броят на левкоцитите се понижи между 3500 mm^3 и 3000 mm^3 или броят на неутрофилите се понижи между 2000 mm^3 и 1500 mm^3 , трябва да се извършват кръвни изследвания най-малко 2 пъти седмично докато стойностите се стабилизират или повишат – брой на левкоцити между $3500\text{-}3000 \text{ mm}^3$ и на неутрофили между $2000\text{-}1500 \text{ mm}^3$.

Clozapine трябва да се прекъсне незабавно, ако по време на лечението левкоцитите спаднат под $3000 \text{ mm}^3 (3.0 \times 10^9/\text{l})$ и неутрофилите под $1500 \text{ mm}^3 (1.5 \times 10^9/\text{l})$. В тези случаи трябва да се провеждат изследвания на левкоцитите и диференциално броене всеки ден и пациентите да бъдат внимателно мониторирали за симптоми, подобни на тези при грип или други симптоми, предполагащи инфекция. Необходимо е потвърждение на кръвните резултати чрез провеждане на две диференциални броения в два последователни дена, въпреки това clozapine трябва да се спре още след първото диференциално броене. Дори и след спиране на clozapine, е необходимо допълнително хематологично изследване до пълно възстановяване на кръвната картина.

Брой на кръвните клетки		Необходими мерки
Левкоцити	Неутрофилни гранулоцити	
$\geq 3500 \text{ mm}^3 (3.5 \times 10^9/\text{l})$	$\geq 2000 \text{ mm}^3 (2.0 \times 10^9/\text{l})$	Продължава се лечението с clozapine
$3000\text{-}3500 \text{ mm}^3 (3.0\text{-}3.5 \times 10^9/\text{l})$	$1500\text{-}2000 \text{ mm}^3 (1.5\text{-}2.0 \times 10^9/\text{l})$	Продължава се лечението с clozapine, два пъти седмично се взимат кръвни проби до стабилизирани или повишаване броя на кръвните клетки

< 3000 mm ³ (3.0 x 10 ⁹ /l)	< 1500 mm ³ (1.5 x 10 ⁹ /l)	Незабавно преустановяване на лечението с clozapine, всеки ден се взимат кръвни проби до отшумяване на хематологичните отклонения, мониториране за инфекции. Да не се подновява лечението.
---	---	---

Ако след спирането на clozapine продължи да спада броя на левкоцитите под 2000 mm³ (2.0 x 10⁹/l) или броят на неутрофилите спадне под 1000 mm³ (1.0 x 10⁹/l), лечението трябва да се осъществи от опитен хематолог.

Спиране на терапията поради хематологични причини

Пациенти, при които приемът на clozapine е спрял поради понижаване броя на левкоцитите или неутрофилите (виж таблицата по-горе), не трябва повторно да приемат clozapine.

Всеки лекар трябва да пази досие с резултатите от кръвните изследвания на всички пациенти и да предприеме всички стъпки, необходими за предпазване на тези пациенти от случайно повторно излагане на риск в бъдеще.

Прекъсване на лечението поради други причини

При пациенти, които са приемали clozapine повече от 18 седмици и лечението им е било прекъснато за повече от 3 дни, но по-малко от 4 седмици, трябва да се мониторира левкоцитите и неутрофилите веднъж седмично през следващите 6 седмици. Ако не възникне хематологично отклонение, мониторирането може да продължи през интервали не по-дълги от 4 седмици. Ако лечението с clozapine е било прекъснато за 4 седмици или повече, е необходимо ежеседмично мониториране през следващите 18 седмици от лечението и дозата трябва да бъде повторно титрирана (виж т. 4.2).

Други предпазни мерки

В случай на **еозинофилия** се препоръчва спиране на clozapine, ако броят на еозинофилите надхвърли 3000 mm³ (3.0 x 10⁹/l), терапията може да бъде подновена само ако броят на еозинофилите спадне под 1000 mm³ (1.0 x 10⁹/l).

В случай на **тромбоцитопения** се препоръчва спиране на лечението с clozapine, ако броят на тромбоцитите спадне под 50 000 mm³ (50 x 10⁹/l).

По време на лечение с clozapine може да се наблюдава **ортостатична хипотония**, с или без синкоп.

Рядко може да се наблюдава циркулаторен колапс със спиране на сърдечната дейност и/или дишането. Такива реакции се наблюдават по-често при едновременно приложение с бензодиазепини или други психотропни продукти (виж т. 4.5) или по време на първоначалното титриране и при твърде бързо повишаване на дозата. Поради това при пациенти, започващи лечение с clozapine, е необходимо внимателно медицинско наблюдение. При пациенти с Паркинсонова болест през първите седмици от лечението е необходимо проследяване на кръвното налягане в изправено и легнало положение.

Анализът на базата данни за безопасност показва, че приложението на clozapine води до повишен риск от **миокардит**, особено по време на първите два месеца на лечението. Някои случаи на миокардит са били фатални. Съобщени са случаи на **перикардит/перикарден излив и кардиомиопатия** при приложение на clozapine, като някои са били фатални. Миокардит или



кардиомиопатия се очакват при пациенти, които развиват тахикардия в покой, особено през първите два месеца от лечението, и/или палпитации, аритмия, болки в гърдите и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) симптоми, подобни при инфаркт на миокарда, грипоподобни симптоми. Ако има съмнения за миокардит или кардиомиопатия, лечението с clozapine трябва да се спре незабавно и пациентът да бъде насочен към кардиолог.

Пациенти с миокардит или кардиомиопатия, предизвикани от clozapine, не трябва да приемат повторно clozapine.

Пациенти с анамнеза за епилепсия трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечение с clozapine, тъй като са докладвани припадъци, зависими от дозата. В тези случаи дозата трябва да бъде намалена (виж т. 4.2) и ако е необходимо трябва да се започне антиконвулсивна терапия.

Пациенти с предварително съществуваща стабилизирана хепатопатия могат да приемат clozapine, но се нуждаят от редовно мониториране на чернодробната функция. При пациенти, при които по време на лечение с clozapine се появят симптоми, насочващи към **чернодробна дисфункция** като гадене, повръщане и/или анорексия, трябва да се извършат тестове за чернодробна функция. Ако повишаването на стойностите е клинично значимо (над 3 пъти) или ако възникнат симптоми на жълтеница, лечението с clozapine трябва да бъде спряно. То може да бъде подновено (виж т. 4.2 „Лечение след прекъсване“) само когато резултатите от функционалните чернодробни тестове са в норма. В тези случаи чернодробната функция трябва да бъде мониторирана внимателно след повторно въвеждане на продукта.

Clozapine притежава антихолинергична активност, която може да предизвика нежелани реакции в целия организъм. Необходимо е внимателно наблюдение при наличие на **простатна хиперплазия** и **тесноъгълна глаукома**. Най-вероятно поради своите антихолинергични свойства, clozapine предизвиква различно по степен **нарушение на чревната перисталтика**, от запек до **чревна обструкция** и **задържане на фекалии до паралитичен илеус**, в редки случаи с фатален изход (виж т.4.8).

По време на лечение с clozapine при пациентите могат да се наблюдават преходни **покачвания на температурата** над 38 °C, най-често през първите 3 седмици от лечението. Този фебрилитет обикновено е доброкачествен. Понякога може да е свързан с увеличение или намаление броя на левкоцитите. Пациентите с фебрилитет трябва да бъдат внимателно проследявани за изключване на подлежаща инфекция или развитие на агранулоцитоза. При наличие на висока температура трябва да се обсъди възможността от **невролептичен малигнен синдром**.

Рядко са докладвани случаи на **нарушен глюкозен толеранс** и/или развитие или влошаване на захарен диабет по време на лечение с clozapine. Все още не е установен механизмът на тази реакция.

Много рядко са докладвани случаи на тежка хипергликемия с кетоацидоза или хиперосмоларна кома, някои от които са били фатални.

Такива симптоми са наблюдавани и при пациенти без анамнеза за хипергликемия. Според наличните данни прекъсването на clozapine е довело до нормализиране нивата на кръвната захар, при повечето пациенти рестартирането на терапията предизвиква възобновяване на хипергликемията. Трябва да се обмисли спиране на clozapine при пациенти, при които лечението на хипергликемията е било неуспешно.



Тъй като clozapine може да доведе до **тромбоемболизъм**, трябва да се избягва обездвижване на пациентите.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се започване на лечението с по-ниска доза (виж т.4.2).

По време на лечение с clozapine може да се наблюдава ортостатична хипотония и има съобщени случаи на тахикардия, която може да бъде продължителна.

Пациенти в напреднала възраст, особено тези с компрометирана сърдечно-съдова функция, са предразположени към тези ефекти.

Пациентите в напреднала възраст могат да бъдат особено податливи на антихолинергичните ефекти на clozapine, като задръжка на урина и запек.

Съвет към диабетиците:

1 таблетка съдържа по-малко от 0,01 въглехидратни единици.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Противопоказани лекарствени комбинации

Лекарствени продукти, за които е известно, че имат значителен потискащ костно-мозъчната функция ефект, не трябва да бъдат използвани едновременно с clozapine (виж т.4.3).

Продължително действащи депо-невролептици с миелосупресивен потенциал не трябва да се използват едновременно с clozapine, тъй като тези лекарствени продукти не могат бързо да бъдат елиминирани от тялото в случаи на необходимост, напр. ако възникне неутропения (виж т.4.3).

Алкохол не трябва да се употребява едновременно с clozapine поради възможността от потенциране на седативния ефект.

Предпазни мерки при коригиране на дозата

Clozapine може да засили централните ефекти на ЦНС депресанти като наркотици, антихистамини и бензодиазепини. Особено внимание е необходимо когато се започва лечение с clozapine при пациенти, приемащи бензодиазепини или други психотропни лекарства.

При тези пациенти може да е повишен риска от циркулаторен колапс, който в редки случаи може да бъде тежък и да доведе до сърдечен арест и/или респираторен арест. Не е известно дали спирането на сърдечната дейност и/или дишането може да бъде избегнато чрез коригиране на дозата.

Поради възможен адитивен ефект е необходимо внимание при едновременно прилагане на лекарствени продукти, притежаващи антихолинергичен, хипотензивен или потискащ дишането ефект.

Поради своите анти- α -адренергични свойства clozapine може да намали хипертензивния ефект на норадреналина или на други предимно α -адренергични продукти и да "обърне" хипертензивния ефект на адреналин.

Едновременното приложение на субстанции, които инхибират някои CYP450 изоензими, може да доведе до повишаване нивата на clozapine и е възможно да се наложи понижаване на неговата доза, за да се избегнат нежелани реакции.

Това е особено важно за инхибитори на CYP 1A2 като кофеин и селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), fluvoxamine и (дискутира се) paroxetine.



Някои от другите SSRI като fluoxetine и sertraline са инхибитори на CYP 2D6 и е по-малко вероятно да възникнат значителни фармакокинетични взаимодействия. Малко вероятни са фармакокинетичните взаимодействия с инхибитори на CYP 3A4 като азолни антимикотици, cimetidine, erythromycin и протеазни инхибитори, въпреки че е имало няколко съобщения.

Тъй като плазмените нива на clozapine се повишават от кофеин и могат да бъдат понижени с близо 50% след 5 дневен период без кофеин, е възможно да се наложат промени в дозата на clozapine при промяна в навиците за прием на кофеин-съдържащи напитки.

В случай на внезапно спиране на пушенето плазмената концентрация на clozapine може да бъде повишена, което може да доведе до засилване на нежеланите реакции.

Едновременното приложение на активни субстанции, които индуцират CYP450 изоензими, може да доведе до понижаване плазмените концентрации на clozapine и да понижи ефективността му. Докладвани са взаимодействия с clozapine и индуктори на CYP450 ензими като carbamazepin (да не се използва едновременно с clozapine, поради неговия миелосупресивен потенциал), phenitoin или rifampicin.

Други взаимодействия

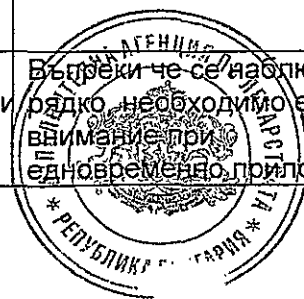
Едновременното приложение на литий или други ЦНС-активни субстанции може да повиши риска от развитие на невролептичен малигнен синдром.

Съобщени са редки, но тежки гърчове, включително първа поява на гърчове при не-епилептично болни, и отделни случаи на делир при едновременно приложение на clozapine и валпроева киселина. Този ефект вероятно се дължи на фармакодинамично взаимодействие с неизвестен механизъм.

Необходимо е внимание при пациенти, лекувани едновременно с лекарствени продукти, които са индуктори или инхибитори на CYP450 изоензимите. До сега не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с трициклически антидепресанти, фенотиазини и тип Ic антиаритмични продукти, които се свързват с CYP 450 2D6.

В следната таблица са описани най-важните взаимодействия на clozapine (списъка не е изчерпателен):

Лекарствен продукт	Взаимодействие	Коментар
Продукти, които потискат функцията на костния мозък, като carbamazepine, chloramphenicol, сулфонамиди (напр. co-trimoxazole), pyrazolone, аналгетици (напр. phenylbutazone), penicillamine, цитотоксични субстанции и продължително действащи депо невролептици (инжекционно приложени)	Повишен риск и/или засилване на миелосупресията	Clozapine не трябва да се прилага едновременно с други лекарства, за които е известно, че притежават миелосупресивен потенциал (виж т.4.3)
Бензодиазепини	Едновременното приложение може да повиши риска от циркулаторен колапс, който да доведе до	Въпреки че се наблюдава рядко, необходимо е внимание при едновременно приложение



	спиране на сърдечната и/или дихателна функции	на тези продукти. Според съобщените случаи потискането на дихателната и сърдечна функция е по-вероятно да възникне в началото на тази комбинация или когато clozapine се прибавя към вече утвърден дозов режим на бензодиазепини.
Антихолинергични продукти	Clozapine потенцира ефектите на тези субстанции поради адитивен антихолинергичен ефект	Да се наблюдават пациентите за нежелани антихолинергични ефекти като запек, особено когато се прилага за овладяване на хиперсаливация.
Антихипертензивни продукти	Clozapine може да потенцира хипотензивните ефекти на тези лекарства поради собствените симпатомиметични антагонистични ефекти	Необходимо е внимание, ако clozapine се прилага едновременно с антихипертензивни продукти. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риск от хипотония, особено по време на първоначалното титриране на дозата.
Алкохол, MAO-инхибитори, ЦНС потискащи продукти, вкл. наркотици и бензодиазепини	Засилени централни ефекти. Адитивни ефекти върху ЦНС, познавателни и двигателни функции при едновременно приложение на тези субстанции.	Необходимо е внимание, ако clozapine се прилага едновременно с други продукти, които повлияват ЦНС. Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможните адитивни седативни ефекти и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини.
Субстанции, които се свързват във висока степен с плазмените протеини (напр. warfarin и digoxin)	Clozapine може да доведе до повишаване плазмените концентрации на тези субстанции поради тяхното изместване от местата им на свързване с плазмените протеини.	Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на нежелани реакции на тези продукти и ако е необходимо да се коригират дозите на лекарствените продукти, свързващи се с плазмените протеини.
Phenytoin	Едновременното приложение на phenytoin към лечение с clozapine може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на clozapine.	Ако се налага приложение на phenytoin, пациентите трябва да се мониторира внимателно за влошаване или повторна поява на психотични симптоми.
Литий	Едновременното приложение може да	Да се наблюдава за поява на симптоми на



	повиши риска от развитие на невролептичен малигнен синдром.	невролептичен малигнен синдром.
--	---	---------------------------------

Таблетките съдържат лактоза. Пациенти с рядката наследствена галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат тези лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене:

Бременност

Няма достатъчно данни за приложението на clozapine по време на бременност. Проучвания при животни не показват директно или индиректно вредно действие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (виж т.5.3). Продуктът може да се използва само с повишено внимание при бременни жени и ако очакваната полза надвишава потенциалния риск.

Лактация

Проучвания при животни предполагат екскреция на clozapine в кърмата и има ефект при кърмачето, поради тази причина майки, приемащи clozapine, не трябва да кърмят.

Жени с репродуктивен потенциал

Като резултат от преминаване от други невролептици към терапия с clozapine може да се наблюдава възстановяване на нормалната менструация. Поради това е необходимо да се осигури надежден контрацептивен метод при жените с репродуктивен потенциал.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Поради ефекта на clozapine да седира и да намалява епилептогенния праг, трябва да се избягват дейности като шофиране или работа с машини, особено през първите седмици на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Нежеланите реакции на clozapine са най-често предсказуеми и се базират на фармакологичните му свойства. Важно изключение е агранулоцитозата (виж т.4.4).

Поради този риск, неговото приложение се ограничава при резистентна на терапия шизофрения и психози, възникнали по време на Паркинсонова болест след неуспешна стандартна терапия. Извършването и проследяването на диференциалната кръвна картина е съществена част от грижата за пациентите, приемащи clozapine. Лекуващият лекар трябва да има предвид редките, но сериозни нежелани реакции, които могат да бъдат диагностицирани в ранен стадий само чрез внимателно наблюдение и разпитване на пациента, за да се избегнат заболяемост и смъртност.

Нарушения на кръвотворната и лимфна система

Лечението с clozapine води до риск от развитие на гранулоцитопения и агранулоцитоза. Въпреки че агранулоцитозата най-общо е обратима след спиране на терапията, може да доведе до сепсис и смърт.



незабавното спиране на терапията е необходимо, за да се избегне развитие на животозастрашаваща агранулоцитоза, от първа необходимост е мониторирането на левкоцитите (виж т.4.4). Следната таблица обобщава приблизителната честота¹ на агранулоцитоза за всеки период от лечението с clozapine:

Период на лечение	Честота на агранулоцитоза за 100 000 човеко-седмици ² на наблюдение
седмица 0-18	32.0
седмица 19-52	2.3
седмица 53 и повече	1.8

¹ От UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience между 1989 и 2001

² Човеко-време е сумата от индивидуалните единици време, за което пациентът от регистъра е приемал clozapine преди появата на агранулоцитоза. Пример: 100 000 човеко-седмици може да бъде наблюдавано при 1000 пациента, които са били в регистъра за 100 седмици ($100 \times 1000 = 100\,000$) или при 200 пациента, които са били в регистъра за 500 седмици ($200 \times 500 = 100\,000$) преди поява на агранулоцитоза. Кумулативната честота на агранулоцитоза в UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience (0-11.6 години между 1989 и 2001) е 0.78%. Болшинството от случаите (около 70%) се наблюдават през първите 18 седмици от лечението.

Нарушения на метаболизма и храненето

Рядко са наблюдавани нарушен глюкозен толеранс и/или развитие или влошаване на захарен диабет по време на лечение с clozapine. В много редки случаи е наблюдавана тежка хипергликемия, понякога водеща до кетоацидоза/хиперосмоларна кома, при пациенти на терапия с clozapine без анамнеза за хипергликемия. След спиране на clozapine при повечето пациенти се нормализират глюкозните нива. При няколко случая е наблюдавана повторна поява на хипергликемия след подновяване на терапията. Въпреки че повечето пациенти са притежавали рискови фактори за неинсулин зависим захарен диабет, хипергликемия е наблюдавана и при пациенти без известни рискови фактори (виж също т.4.4).

Нарушения на нервната система

Много рядко са наблюдавани сънливост/седация и вертиго.

Clozapine може да предизвика промени в ЕЕГ, вкл. поява на комплекси от спайкове и вълни. Той понижава гърчовия праг в зависимост от дозата и може да предизвика миоклонични или генерализирани гърчове. Тези симптоми е вероятно да възникнат при рязко повишаване на дозата или при пациенти с епилепсия. В тези случаи дозата трябва да се намали и ако е необходимо да се започне лечение с антиконвулсанти. Трябва да се избягва carbamazepine, тъй като потиска костно-мозъчната функция. При другите антиконвулсанти трябва да се обмислят възможните фармакокинетични взаимодействия.

В редки случаи е наблюдаван делир при пациенти, лекувани с clozapine.

Много рядко е наблюдавана късна дискинезия при пациенти, лекувани с clozapine, които са били лекувани преди това с други невролептици. При пациентите, при които се е появила късна дискинезия при други невролептици, е наблюдавано подобрене при clozapine.



Кардиологични нарушения

Възможно е да се наблюдава тахикардия и ортостатична хипотония с или без синкоп, особено през първите седмици на лечението. Появата и тежестта на хипотонията е зависима от степента и големината на титрирането на дозата. При лечение с clozapine е наблюдаван циркулаторен колапс вследствие на тежка хипотония, особено при агресивно титриране на дозата, с възможни тежки последици – сърдечен или респираторен арест.

Наблюдавани са отделни случаи на аритмия, перикардит/перикарден излив и миокардит, някои от които са били фатални. В повечето случаи миокардит се е появил през първите 2 месеца от терапията с clozapine.

Кардиомиопатия се е появила по-късно в хода на лечението.

Съобщена е еозинофилия при няколко случая с миокардит (около 14%) и перикардит/перикарден излив; не е известно дали чрез еозинофилия може да бъде предсказан кардит. Признаци и симптоми на миокардит или кардиомиопатия са персистираща тахикардия в покой, палпитации, аритмия, болки в гърдите и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. неочаквана отпадналост, диспнея, тахипнея) или симптоми, подобни на миокарден инфаркт. Други симптоми, които могат да се появят допълнително, са грипоподобните симптоми.

Известна е внезапна неочаквана смърт при пациенти с психични заболявания, които са приемали конвенционални антипсихотични продукти, но също и при нелекувани психиатрични пациенти. Такава смърт е наблюдавана много рядко при лечение с clozapine.

Съдови нарушения

Наблюдавани са редки случаи на тромбоемболизъм.

Респираторни нарушения

Много рядко е наблюдавано потискане или спиране на дишането, с или без циркулаторен колапс (виж т.4.4 и т.4.5).

Гастроинтестинални нарушения

Много често са наблюдавани запек и хиперсаливация, често са наблюдавани гадене и повръщане. Много рядко може да се наблюдава илеус (виж т.4.4). Рядко може да се наблюдава дисфагия при лечение с clozapine. Възможно е да се наблюдава аспирация на погълната храна при пациенти с дисфагия или вследствие на остро предозироване.

Хепатобилиарни нарушения

Възможно е да се наблюдава преходно, асимптоматично повишаване на чернодробните ензими и рядко хепатит и холестатичен иктер. Много рядко е наблюдавана фулминантна чернодробна некроза. Ако се появи иктер, clozapine трябва да бъде спряно (виж т.4.4). В редки случаи е наблюдаван остър панкреатит.

Бъбречни нарушения

Наблюдавани са отделни случаи на остър интерстициален нефрит при лечение с clozapine.



Нарушения на репродуктивната система

Много рядко е наблюдаван приапизъм.

Общи нарушения

Докладвани са случаи на невролептичен малигнен синдром при пациенти, приемащи clozapine самостоятелно или в комбинация с литий или други продукти, въздействащи на ЦНС.

Следната таблица обобщава нежеланите реакции, докладвани в спонтанни съобщения или доклади по време на клинични проучвания.

Нежеланите реакции са разделени според тяхната честота:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100, < 1/10$
Нечести	$\geq 1/1000, < 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
Много редки	$< 1/10\ 000$, вкл. отделни случаи

Нарушения в кръвотворната и лимфна система

Чести: левкопения/неутропения, еозинофилия, левкоцитоза

Нечести: агранулоцитоза

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения в метаболизма и храненето

Чести: напъняване

Редки: нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет

Много редки: кетоацидоза, хиперосмоларна кома, тежка хипергликемия, хипертриглицеридемия

Психиатрични нарушения

Редки: безпокойство, възбуда

Нарушения на нервната система

Много чести: сънливост/седация, вертиго

Чести: замъглено виждане, тремор, ригидност, акатизия, екстрапирамидни смущения, припадъци/конвулсии/миоклонични гърчове

Редки: объркване, делир

Много редки: късна дискинезия

Кардиологични нарушения

Много чести: тахикардия

Чести: промени в ЕКГ

Редки: циркулаторен колапс, аритмия, миокардит, перикардит/перикарден излив

Много редки: кардиомиопатия, сърдечен арест

Съдови нарушения

Чести: хипертония, ортостатична хипотония, синкоп

Редки: тромбоемболизъм



Респираторни нарушения

Редки: аспирация на погълната храна

Много редки: респираторна депресия/арест

Гастроинтестинални нарушения

Много често: запек, хиперсаливация

Често: гадене, повръщане, анорексия, ксеростомия

Редки: дисфагия

Много редки: увеличение на паротидната жлеза, чревна обструкция/паралитичен илеус/корпостаз

Хепатобилиарни нарушения

Често: повишени чернодробни ензими

Редки: хепатит, холестатичен иктер, панкреатит

Много редки: фулминантна чернодробна некроза

Нарушения на кожата

Много редки: кожни реакции

Бъбречни нарушения

Често: инконтиненция на урина, задръжка на урина

Много редки: интерстициален нефрит

Нарушения на репродуктивната система

Много редки: приапизъм

Общи нарушения

Често: умора, фебрилитет, доброкачествена хипертермия, нарушения в изпотяването/температурната регулация

Нечесто: невролептичен малигнен синдром

Много редки: внезапна неочаквана смърт

Проучвания

Редки: повишени стойности на креатининфосфокиназата

4.9. Предозиране:

В случаите на остро преднамерено или случайно предозиране, за които има информация, смъртността е около 12%. Повечето от фаталните случаи се дължат на сърдечна недостатъчност или пневмония, причинена от аспирация, и се наблюдават при дози над 2000 mg. Има съобщения за възстановяване на болни, приели свръхдоза над 10 000 mg. При няколко пациенти в напреднала възраст, предимно тези без предшестващо лечение с clozapine, приемането на доза до 400 mg е довело до животозастрашаващи коматозни състояния и в един случай до смърт.

При малки деца приемането на доза от 50 до 200 mg е довело до силно седиране или кома, без да са наблюдавани смъртни случаи до сега.

Симптоми на предозиране

Сънливост, летаргия, арефлексия, кома, объркване, халюцинации, възбуда, делир, екстрапирамидни симптоми, хиперрефлексия, гърчове, хиперсаливация,



мидриаза, замъглено виждане, термолабилност, колапс, тахикардия, сърдечни аритмии; аспирационна пневмония, диспнея, респираторна депресия или недостатъчност.

Лечение на интоксикация

Стомашна промивка и/или приложение на активен въглен в рамките на първите 6 часа след прием на субстанцията. Перитонеална диализа или хемодиализа са неефективни. Симптоматично лечение при непрекъснато мониториране на сърдечната дейност, подържане на дишането, мониториране на електролитите и киселинно-основния баланс. При лечение на хипотонията трябва да се избягва прилагане на епинефрин, поради възможността за "обратен епинефринов" ефект.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Фармакотерапевтична група: невролептик

АТС код: N05AH 02

Clozapine е антипсихотичен продукт, различен от класическите невролептици.

При фармакологични проучвания активната субстанция не е предизвикала катаlepsия или инхибиране на апоморфин- или амфетамин-индуцираното стереотипно поведение.

Clozapine притежава слаба блокираща активност към допаминовите D₁, D₂, D₃ и D₅ рецепторите, но показва висока активност към D₄ рецептора, в допълнение на силната анти-α-адренергична, антихолинергична, антихистаминова и инхибираща реакцията на събуждане активност. Притежава и антисеротонинергични свойства.

Клинично clozapine проявява бърза и значителна седация и упражнява антипсихотичен ефект при шизофренни пациенти, резистентни на лечение с други лекарства. В тези случаи clozapine се оказва ефективен при облекчаване на позитивните и на негативните шизофренни симптоми, основно при краткосрочни проучвания. При отворено клинично проучване с 319 резистентни на терапия пациенти, лекувани 12 месеца, клинично значимо подобрение е наблюдавано при 37% от пациентите през първата седмица от лечението и при още 44% до края на 12-те месеца. Подобрението се дефинира като понижение с повече от 20% спрямо изходното ниво по Brief psychiatric Rating Scale Score. Описва се подобрение и в някои аспекти на познавателната дисфункция.

В сравнение с класическите невролептици clozapine предизвиква по-малко големи екстрапирамидни реакции като остра дистония, нежелани ефекти подобни при Паркинсон и акатизия. За разлика от класическите невролептици, clozapine индуцира слабо или не индуцира секрецията на пролактин, при което се избягват нежеланите реакции като гинекомастия, аменорея, галакторея и импотентност.

Потенциално сериозни странични ефекти, причинени от clozapine, са гранулоцитопения и агранулоцитоза, наблюдавани с честота съответно 3% и 0.7%. Поради този риск приложението на clozapine трябва да бъде ограничено само при пациенти, които са резистентни на терапия или пациенти с психози при Паркинсонова болест, след неефективна стандартна терапия (виж т.4.1) и при които могат да се извършват регулярни хематологични изследвания (виж т.4.4 и 4.8).



5.2. Фармакокинетични свойства:

Абсорбцията на перорално приетия clozapine е 90-95%; скоростта и степента на абсорбция не се повлияват от храна.

Clozapine се подлага на умерен метаболизъм на първо преминаване, в резултат на което абсолютната бионаличност е 50-60%. В равновесно състояние при двукратен дневен прием пиковата плазмена концентрация се достига средно след 2.1 h (от 0.4 до 4.2 h), обемът на разпределение е 1.6 l/kg. Приблизително 95% clozapine се свързва с плазмените протеини. Елиминирането му е двуфазно със средна продължителност на полуживот от 12 h (от 6 до 26 h). След еднократна доза от 75 mg средният полуживот е 7.9 h; той се увеличава до 14.2 h, когато е достигнато равновесно състояние при приложение на дневна доза от 75 mg за поне 7 дни.

Установено е, че при равновесно състояние увеличаването на дозата от 37.5 до 75 и 150 mg, приложена 2 пъти дневно, води до линейно дозо-пропорционално увеличение на площта под кривата концентрация/време (AUC) и на пиковата и минимална плазмена концентрация.

Clozapine почти напълно се метаболизира преди екскрецията. От всички главни метаболити само N-desmethylozapine (norclozapine) е активен. Фармакологичните му свойства приличат на тези на clozapine, но са значително по-слаби и по-краткотрайни. Само следи от неметаболизираното лекарство се откриват в урината и фекалиите, около 50% от приложената доза се екскретира като метаболити чрез урината и около 30% чрез фекалиите.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Предклиничните данни не разкриват специална опасност за хора, въз основа на конвенционални проучвания на фармакологичната безопасност, токсичност на многократна доза, генотоксичност и карциногенен потенциал (за репродуктивна токсичност виж т.4.6).

6. Фармацевтични данни:**6.1. Списък на помощните вещества:**

Carboxymethyl starch sodium (type A)

Microcrystalline cellulose

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

Maize starch

Sodium lauryl sulfate

Povidone K25

Colloidal silicon dioxide

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 3 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Няма специални условия на съхранение.



6.5. Данни за опаковка

Блистери от PVC/Alu.

Оригинална опаковка, съдържаща 20, 50 и 100 таблетки

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални препоръки при употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-1290

E-mail: medwiss@hexal.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:

Февруари 2004

