

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Клозапин може да причини агранулоцитоза. Употребата му трябва да бъде ограничена до пациенти:

- с шизофрения, които не се повлияват от или имат непоносимост към лечение с антипсихотични лекарства или са с психоза при болест на Паркинсон, когато всички останали терапевтични стратегии са били неуспешни (вж. точка 4.1),
- които първоначално имат нормални стойности на неутрофилите (абсолютен брой на неутрофилите; ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) в общата популация и $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) при пациенти с потвърдена доброкачествена етническа неутропения (BEN), и
- при които може да се определи редовно абсолютният брой на неутрофилите (ANC), както следва: всяка седмица през първите 18 седмици на терапията след това ежесечно през следващите 34 седмици (т.е. до приключване на първата година от лечението). След 12 месеца, ако през първата година в анамнезата не е имало неутропения, наблюдението на ANC трябва да се намали до веднъж на всеки 12 седмици. След 24 месеца ANC следва да се изследва веднъж годишно, при условие че в анамнезата не е имало неутропения през предходните две години. Ако по време на лечението е възникнала лека неутропения, която впоследствие е била стабилизирана и/или е отзвучала, ANC трябва да се изследва ежесечно по време на лечението. Ако се появят признаци или симптоми на инфекция (напр. повишена температура, възпалено гърло, язви в устата/гърлото), трябва да се направи незабавно определяне на ANC. При по-възрастни пациенти след добавяне на валпроева киселина към лечението с клозапин, особено в началния период на лечението, трябва да се обмисли допълнително изследване на ANC, (вж. точки 4.4 и 4.5).

Предписващите лекари трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност. При всяка консултация на пациента, приемащ клозапин, трябва да му се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне да се развива някакъв вид инфекция. Особено внимание трябва да се обръща на грипоподобни оплаквания, като повишена температура или възпалено гърло, както и на други признаци на инфекция, които може да са показателни за неутропения (вж. точка 4.4).

Клозапин трябва да се отпуска под строг медицински надзор в съответствие с официалните препоръки (вж. точка 4.4).

Миокардит

Употребата на клозапин е свързана с повишен риск от миокардит, който в редки случаи може да бъде фатален. Повишеният риск от миокардит е по-голям през първите два месеца от лечението. В редки случаи се съобщава и за кардиомиопатия с фатален изход.

Миокардит или кардиомиопатия трябва да се подозират при пациентите, които получават персистираща тахикардия в покой, особено през първите два месеца от лечението и/или палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея), или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт.

Ако се подозират миокардит или кардиомиопатия, лечението с клозапин трябва бързо да се преустанови и пациентът незабавно да се насочи към кардиолог.

Пациентите, които са развили клозапин-индуциран миокардит или кардиомиопатия, не трябва да бъдат повторно лекувани с клозапин.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клозапин Акорд 100 mg таблетки

Clozapine Accord 100 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180173
Разрешение №	72304
BG/MA/MP -	1-07-2026
Одобрение №	



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg клозапин (*clozapine*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Лактоза:

Всяка таблетка съдържа 182 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бледожълта до жълта, кръгла, необвита таблетка, с диаметър приблизително 10,0 mm, с шамповани означения „FC” и ”3” от двете страни на делителната черта, и гладка от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на терапевтично резистентна шизофрения

Клозапин е показан при пациенти с терапевтично резистентна шизофрения, които имат тежки, неповлияващи се от лечението пристъпи или нежелани реакции от други антипсихотични лекарства, включително атипични антипсихотици.

Резистентност към лечението се дефинира като липса на задоволително клинично подобрене, независимо от достатъчните дози от поне две различни антипсихотични лекарства, включително атипичен антипсихотик, предписван за достатъчно продължителен период от време.

Психоза при болест на Паркинсон

Клозапин е показан също при психотични нарушения, възникващи в хода на болестта на Паркинсон в случаите, когато стандартното лечение е било неуспешно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да бъде определяна индивидуално. При всеки пациент трябва да се прилага най-ниската ефективна доза. За дози, които не могат да се постигнат с тази концентрация или нейното използване е непрактично, са налични други концентрации на този лекарствен продукт. Внимателно титриране и схема на дозиране са необходими за минимизиране на рисковете от хипотония, гърчове и седация.

Започването на лечението с клозапин трябва да бъде ограничено до пациенти с хематокрит $\geq 500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) в рамките на стандартизираните нормални стойности.

Промени в дозировката са показани при пациенти, които получават едновременно с клозапин други лекарства, които показват фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия с клозапин, като бензодиазепини и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5).



Преминаване на лечение с клозапин от предхождаща антипсихотична терапия

Обиковено се препоръчва клозапин да не се използва в комбинация с други антипсихотични лекарства. При започване на лечение с клозапин, при пациент на перорално лечение с антипсихотични лекарства, се препоръчва първо да се спре приложението на останалите антипсихотици чрез постепенно понижаване на дозата.

Препоръчват се следните дози:

Пациенти с терапевтично резистентна шизофрения

Начална терапия

12,5 mg веднъж или два пъти на ден през първия ден, последвана от една или две таблетки от 25 mg на втория ден. При добра поносимост, дневната доза след това може да се повиши бавно на стъпки от 25 до 50 mg, за да се постигне дозово ниво до 300 mg/ден в рамките на 2 до 3 седмици. След това, ако се налага, дневната доза може допълнително да се повиши постепенно с 50 до 100 mg през интервали от половин или, за предпочитане, една седмица.

Терапевтичен обхват на дозата

При повечето пациенти може да се очаква антипсихотична ефикасност с дози от 300 до 450 mg/ден, давани в отделни дози. Общата дневна доза може да не бъде разделена поравно, като по-голямата част се дава преди лягане.

Максимална доза

За да се постигне максимален терапевтичен ефект, малък брой пациенти могат да изискват по-големи дози, като в този случай е допустимо разумно повишаване на дозата (с не повече от 100 mg на една стъпка) до 900 mg/ден. Трябва да се има пред вид вероятността за повишена честота на нежеланите реакции (особено гърчове), възникващи при дози над 450 mg/ден.

Поддържаща доза

След постигане на максималната терапевтична ефективност, много пациенти могат да останат на ефективна поддържаща терапия с по-ниски дози. Затова се препоръчва внимателно титриране с цел понижаване на дозата. Лечението трябва да продължи поне 6 месеца. Ако дневната доза не превишава 200 mg, може да е подходящо еднократното дневно приложение вечер.

Приключване на терапията

В случай на планирано прекратяване на терапията с клозапин, се препоръчва понижаване на дозата за период от 1 до 2 седмици. Ако се налага внезапно спиране на лекарството, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за възникване на реакции на отнемане (вж. точка 4.4).

Повторно започване на терапия

При пациентите, при които интервалът от последната доза клозапин е повече от 2 дни, лечението трябва да се възобнови с доза от 12,5 mg, дадена еднократно или двукратно през пърия ден. Ако дозата е с добра поносимост, е възможно титриране на дозата до терапевтичното ниво по-бързо, отколкото се препоръчва при първоначалното лечение. Въпреки това, ако пациентът е получил спиране на дишането или сърдечната дейност при първоначалното титриране (вж. точка 4.4), но след това дозата е била титрирана успешно до терапевтичната, повторното титриране трябва да се извърши изключително внимателно.

Психотични разстройства, възникващи в хода на болестта на Паркинсон, в случаите, когато стандартното лечение е било неуспешно

Начална терапия

Началната доза не трябва да превишава 12,5 mg/ден, приемана вечер. Последващите повишения на дозата трябва да бъдат с по 12,5 mg, с максимално две повишения седмично, до максимална доза от 50 mg, която не може да бъде достигната до края на втората седмица. За предпочитане е цялото количество за деня да се дава като единична доза вечер.



Терапевтичен обхват на дозата

Средната ефективна доза обикновено е между 25 и 37,5 mg/ден. В случай, че лечението за поне една седмица с доза от 50 mg не даде задоволителен терапевтичен отговор, дозировката може да се повиши внимателно със стъпка от 12,5 mg/седмица.

Максимална доза

Дозата от 50 mg/ден трябва да бъде превишавана само в изключителни случаи и никога не трябва да се превишава максималната доза от 100 mg/ден.

Повишенията на дозата трябва да бъдат ограничени или отложени, ако се появят ортостатична хипотония, прекомерно седиране или обърканост. През първите седмици от лечението трябва да се следи артериалното налягане.

Поддържаща доза

Ако е имало пълна ремисия на психотичните симптоми за поне 2 седмици, е възможно повишаване на дозите на антипаркинсоновите лекарства, ако това е показано въз основа на моторния статус. Ако този подход доведе до повторна поява на психотичните симптоми, дозата на клозапин може да се повиши с по 12,5 mg/седмица до максимум 100 mg/ден, приемани в една или две отделни дози (виж по-горе).

Приключване на терапията

Препоръчва се постепенно намаляване на дозата със стъпки от по 12,5 mg за период от поне една седмица (за предпочитане две).

Лечението трябва да се прекрати незабавно в случай на неутропения или агранулоцитоза, както е показано в точка 4.4. В този случай от основно значение е внимателното проследяване на психиатричния статус на пациента, тъй като симптомите могат бързо да се появят отново.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане, клозапин трябва да се прилага с повишено внимание, при редовно проследяване на чернодробните функции (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични изпитвания не са провеждани. Безопасността и ефикасността при деца и подрастващи под 16-годишна възраст не е установена. Лекарственият продукт не трябва да се използва в тази възрастова група, докато не се получат допълнителни данни.

Пациенти на възраст 60 и повече години

Препоръчва лечението при пациенти на възраст 60 и повече години да започне в особено ниска доза (12,5 mg еднократно на първия ден), с последващи повишения на дозата, ограничени до 25 mg/ден.

Начин на приложение

Клозапин таблетки са предназначени за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, които не могат да бъдат подлагани на редовни кръвни изследвания.
- Анамнеза за токсична или идиосинкрална гранулоцитопения/агранулоцитоза (с изключение на фанулоцитопения/агранулоцитоза при предхождаща химиотерапия).
- Анамнеза за клозапин-индуцирана агранулоцитоза.
- Лечението с клозапин не трябва да се започва едновременно с вещества, които имат значителен потенциал за причиняване на агранулоцитоза; не се препоръчва едновременната



- употреба на депо антипсихотици.
- Нарушена функция на костния мозък.
- Неконтролирана епилепсия.
- Алкохолна или друг вид токсична психоза, лекарствени интоксикации, коматозни състояния.
- Циркулаторен колапс и/или потискане на ЦНС от всякакви причини.
- Тежки бъбречни или сърдечни заболявания (напр. миокардит).
- Активно чернодробно заболяване, свързано с гадене, анорексия или жълтеница; прогресивно чернодробно заболяване, чернодробна недостатъчност.
- Паралитичен илеус.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Агранулоцитоза

Клозапин може да причини агранулоцитоза. Честотата на агранулоцитоза и процентът на смъртност сред развитите агранулоцитоза са намалели значителни след въвеждане на мониторирането на броя на абсолютния брой на неутрофилите (ANC). Следните предпазни мерки следователно са задължителни и трябва да се извършват в съответствие с официалните препоръки.

Поради рисковете, свързани с употребата на клозапин, приложението му се ограничава до пациентите, при които е показана терапия, както е посочено в точка 4.1 и:

- които първоначално имат нормални стойности на неутрофилите (абсолютен брой на неутрофилите; ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) в общата популация и $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) при пациенти с потвърдена доброкачествена етническа неутропения (BEN), и
- при които редовното определяне на ANC може да се извършва всяка седмица през първите 18 седмици след това веднъж месечно през следващите 34 седмици. След 12 месеца, при условие че през тази първа година в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва на всеки 12 седмици. След 24 месеца, ако през предходните две години в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва само веднъж годишно. Ако по време на лечението е възникнала лека неутропения, която впоследствие е била стабилизирана и/или е отзвучала, ANC трябва да се изследва веднъж месечно по време на лечението.

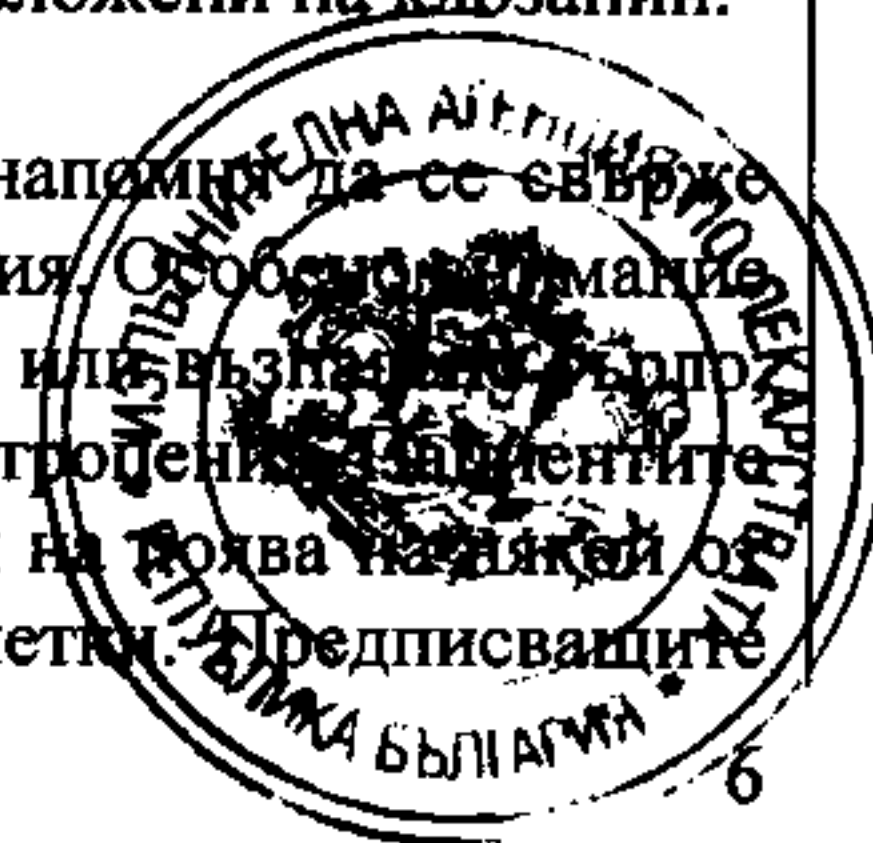
Преди започване на лечението с клозапин трябва да се вземе кръвна проба (вж. "агранулоцитоза") и да се направи снемане на анамнеза и физикален преглед. Пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване и абнормен сърдечен статус от физикалния преглед, трябва да бъдат насочени към специалист за допълнителни изследвания, които могат да включват ЕКГ, и пациентите трябва да бъдат лекувани единствено, ако очакваните ползи явно превишават рисковете (вж. точка 4.3). Лекуващият лекар трябва да обмисли извършването на ЕКГ преди лечението.

Предписващите лекари трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност.

Преди започване на лечението лекарите трябва да гарантират, доколкото им е известно, че пациентът не е имал преди това нежелана хематологична реакция към клозапин, която да налага неговото прекратяване. Лекарството не трябва да се предписва за периоди по-дълги от интервала между две изследвания на кръвната картина.

Незабавното прекратяване на Клозапин Акорд е задължително, ако ANC по-малък от $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) в който и да е момент от лечението с клозапин. Пациентите, при които Клозапин Акорд е спрял в резултат на ниска стойност на ANC, не трябва да бъдат повторно изложени на клозапин.

При всяка консултация, на пациента, приемащ клозапин, трябва да му се напомни да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитието на някакъв вид инфекция. Особено внимание трябва да се обръща на грипоподобни оплаквания, като висока температура или възникване на грип, както и на други признаци на инфекция, които може да са показателни за неутропения. Пациентите и лицата, полагащи грижи за тях трябва да бъдат информирани, че в случай на поява на някакви от тези симптоми, незабавно трябва да бъде определен броят на кръвните клетки. Предписващите



лекари се насърчават да водят регистър на всички кръвни резултати на пациентите и да предприемат всички необходими мерки, за да предотвратят случайното възобновяване на приема на лекарството в бъдеще.

Пациентите с анамнеза за първични заболяване на костния мозък могат да бъдат лекувани само ако ползата превишава риска. Преди започване на лечението с клозапин, те трябва да бъдат внимателно прегледани от хематолог.

На пациентите с доброкачествена етническа неутропения (benign ethnic neutropenia, BEN) трябва да се обърне специално внимание и те могат да започнат Клозапин Акорд със съгласието на хематолог (вж. раздел „Пациенти с доброкачествена етническа неутропения (BEN)“).

Проследяване на абсолютния брой неутрофили (ANC)

Диференциална кръвна картина трябва да се изследва в рамките на 10 дни преди започване на лечението с клозапин, за да се гарантира, че лекарството ще се прилага само при пациенти с $ANC \geq 1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$). След началото на лечението с клозапин ANC трябва да се проследява всяка седмица през първите 18 седмици след това веднъж месечно през следващите 34 седмици. След 12 месеца, при условие че през тази първата година в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва на всеки 12 седмици. След 24 месеца, ако през предходните две години в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва само веднъж годишно. Ако по време на лечението е възникнала лека неутропения, която впоследствие е била стабилизирана и/или е отзвучала, ANC трябва да се изследва ежесмесчно по време на лечението.

Наблюдението трябва да продължи по време на лечението както е съобщено преди, и продължение на 4 седмици след пълното спиране на клозапин или до настъпване на хематологично възстановяване (виж по-долу „Ниски стойности на ANC“). При всяка консултация на пациента трябва да се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако се развие някакъв вид инфекция, повишена температура, възпалено гърло или други грипоподобни симптоми. Ако се появят симптоми или признаци на инфекция, незабавно трябва да се направи диференциална кръвна картина.

Ниски стойности на ANC

Ако по време на лечението с клозапин ANC спадне между $1\ 500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) и $1\ 000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$), хематологичните оценки трябва да се извършват най-малко два пъти седмично, докато ANC на пациента се стабилизира в диапазона $1\ 000-1\ 500/mm^3$ ($1,0-1,5 \times 10^9/l$) съответно, или повече. След стабилизиране и/или отзвучаване, ANC трябва да се изследва ежесмесчно по време на лечението.

Незабавното спиране на лечението с Клозапин Акорд е задължително, ако ANC е по-нисък от $1000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) по време на лечението с клозапин.

След това трябва ежедневно да се прави диференциална кръвна картина и пациентите трябва внимателно да се проследяват за грипоподобни симптоми или други симптоми, предполагащи инфекция. Препоръчва се потвърждаване на стойностите на хематологичните показатели чрез извършване на две изследвания на кръвната картина в два последователни дни; приемът на клозапин обаче трябва да се прекрати след първата кръвна картина.

След спиране на лечението с клозапин се изисква хематологична оценка до възстановяване на хематологичните показатели.

Таблица 1 Действия, които трябва да се предприемат във връзка с приложението на Клозапин Акорд в зависимост от стойностите на ANC за общата популация

Брой на кръвните клетки ANC/mm ³ (/l)	Необходимо действие
≥ 1500 ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Продължаване на лечението с клозапин



Между ≥ 1000 и < 1500 ($\geq 1,0 \times 10^9$ и $< 1,5 \times 10^9$)	Продължете лечението с с клозапин, вземайте кръвни проби два пъти седмично, докато броят на кръвните клетки се стабилизира или увеличи, а след това ежесмесчно след стабилизиране и/или отзвучаване.
< 1000 ($< 1,0 \times 10^9$)	Незабавно спрете лечението с клозапин, вземайте ежесмесчно кръвни проби до отзвучаване на хематологичното нарушение, следете за инфекция. Не подновявайте прилагането на лечението на пациента.

Ако приложението на клозапин е преустановено и ANC спадне под $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), лечението на това заболяване трябва да се ръководи от опитен хематолог.

Пациенти с доброкачествена етническа неутропения (Benign Ethnic Neutropenia, BEN)

При пациенти с потвърдена BEN коригираният праг на ANC за започване или продължаване на клозапин е $\text{ANC} \geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Ако ANC е между 500 и $999/\text{mm}^3$ ($0,5\text{--}0,9 \times 10^9/\text{l}$), наблюдението трябва да се извършва два пъти седмично. Клозапинът следва да бъде преустановен, ако ANC спадне под $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Таблица 2 Действия, които трябва да се предприемат във връзка с приложението на Клозапин Акорд в зависимост от стойностите на ANC при пациенти с BEN

ANC/ mm^3 (/l)	Необходимо действие
≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Продължаване на лечението с клозапин
500-999 ($0,5 \times 10^9 - 0,9 \times 10^9$)	Продължете лечението с клозапин, вземайте кръвни проби два пъти седмично, докато броят на кръвните клетки се стабилизира или увеличи, а след това ежесмесчно след стабилизиране и/или отзвучаване.
< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Незабавно спрете лечението с клозапин, вземайте ежесмесчно кръвни проби до отзвучаване на хематологичното отклонение, следете за инфекция. Не подновявайте прилагането на лечението на пациента.

Прекратяване на лечението по хематологични причини

Пациентите, при които лечението с Клозапин Акорд е било спряно в резултат на дефицит на ANC (вижте по-горе), не трябва да бъдат повторно излагани на клозапин.

Предписващите лекари се насърчават да водят регистър на всички кръвни резултати на пациентите и да предприемат всички необходими мерки, за да предотвратят случайното възобновяване на приема на лекарството. В случай на пълно прекратяване на лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани ежеседмично в продължение на 4 седмици.

Прекратяване на лечението по други причини

При пациентите, които са били лекувани с Клозапин Акорд в продължение на повече от две години без да имат анамнеза за неутропения и чието лечение е прекъснато поради причини, различни от неутропения, не е необходимо да се възобновява седмичният график за проследяване, а този, използван преди прекъсването, независимо от продължителността на прекъсването (т.е. годишните контроли). В случай на пълно прекратяване на лечението не е необходимо тези пациенти да бъдат проследявани ежеседмично в продължение на 4 седмици.

При пациенти, които са били на Клозапин Акорд между 18 седмици и 2 години или повече от 2 години с анамнеза за лека неутропения, която не е довела до прекъсване на лечението, при пациенти, чието лечение е било прекъснато за повече от 3 дни, но по-малко от 4 седмици, се проследява всяка седмица в продължение на допълнителни 6 седмици. Ако не настъпи хематологично отклонение, наблюдението на интервали, които не надвишават 4 седмици, може да



бъде възобновено. Ако лечението с Клозапин Акорд е прекъснато в продължение на 4 седмици или повече, се изисква седмично наблюдение за следващите 18 седмици на лечение и дозата трябва да бъде повторно титрирана (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение). В случай на пълно прекратяване на лечението тези пациенти трябва да се наблюдават ежеседмично в продължение на 4 седмици.

В таблица 3 по-долу е обобщено проследяването на ANC след прекъсване на Клозапин Акорд.

Таблица 3. Проследяване на ANC при възобновяване на клозапин след прекъсване на лечението по други причини (нехематологични)

Продължителност на лечението преди прекъсване	Епизоди на неутропения преди прекъсване	Продължителност на прекъсването	Препоръчително изследване на ANC
≥ две години	Не	Без значение	Схема, използвана преди прекъсването(т.е. годишно проследяване).
≥ две години	Да	3 дни до <4 седмици	Всяка седмица в продължение на 6 седмици. След този период, ако не настъпи хематологично отклонение, изследвайте на интервали, които не надвишават 4 седмици.
> 18 седмици – две години	Да/Не	3 дни до <4 седмици	
≥ две години	Да	≥4 седмици	Всяка седмица за следващите 18 седмици на лечение, след това ежесечно, като дозата трябва да се титрира отново.
>18 седмици — две години	Да/Не	≥4 седмици	

Други предпазни мерки

Този лекарствен продукт съдържа лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит на или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Еозинофилия

В случай на **еозинофилия** се препоръчва спиране на лечението с клозапин, ако броят на еозинофилите се повиши над $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$). Терапията трябва да се възобнови единствено след като броят на еозинофилите спадне под $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Тромбоцитопения

В случай на **тромбоцитопения** се препоръчва спиране на лечението с клозапин, ако броят на тромбоцитите спадне под $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Сърдечносъдови нарушения

По време на лечението с клозапин може да възникне **ортостатична хипотония**, съпътни без синкоп. В редки случаи колапсът може да е тежък и може да се съпровожда от спиране на сърдечната



дейност и/или дишането. Такива реакции е по-вероятно да възникнат при съвместна употреба на бензодиазепини или други психотропни средства (вж. точка 4.5) и по време на първоначалното титриране във връзка с бързо увеличаване на дозата, а в много редки случаи те могат да възникнат след първата доза. Затова пациентите, започващи лечение с клозапин, изискват внимателно медицинско проследяване. Необходимо е мониториране на артериалното налягане в изправено или легнало положение през първите няколко седмици от лечението при пациенти с болест на Паркинсон.

Анализът на базата данни за безопасност дава основания да се предполага, че употребата на клозапин е свързана с повишен риск от миокардит, предимно, но не единствено, през първите два месеца от началото на лечението. Някои от случаите на миокардит са били фатални. Съобщават се също случаи на перикардит/перикарден излив и кардиомиопатия във връзка с употребата на клозапин; някои от тях също с фатален изход. Наличие на миокардит или кардиомиопатия трябва да се подозират при пациенти, които получават персистираща тахикардия в покой, особено през първите два месеца от лечението, и/или палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея), или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт. Други симптоми, които могат да са налице, освен посочените по-горе, включват грипоподобни симптоми. Ако се подозират миокардит или кардиомиопатия, лечението с клозапин трябва бързо да се преустанови и пациентът незабавно да се насочи към кардиолог.

При пациенти, които са диагностицирани с кардиомиопатия по време на лечението с клозапин, съществува потенциал за развитие на недостатъчност на митралната клапа. Съобщава се за недостатъчност на митралната клапа в случаи на кардиомиопатия, свързана с лечение с клозапин. При тези случаи на недостатъчност на митралната клапа се съобщава за лека или умерена митрална регургитация при двуизмерна ехокардиография (2DEcho) (вж. точка 4.8).

Пациентите с индуцирани от клозапин миокардит или кардиомиопатия не трябва да получават повторно клозапин.

Инфаркт на миокарда

Има постмаркетингови съобщения за **инфаркт на миокарда**, включително летални случаи. Оценката на причинно-следствената връзка е била затруднена при по-голяма част от тези случаи, поради сериозно предшестващо сърдечно заболяване и възможни алтернативни причини.

Удължаване на QT интервала

Както и при другите антипсихотици, се препоръчва предпазливо приложение при пациенти със сърдечно-съдови заболявания или фамилна анамнеза за **удължаване на QT интервала**.

Както и при другите антипсихотици, клозапин трябва внимателно да се предписва с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала.

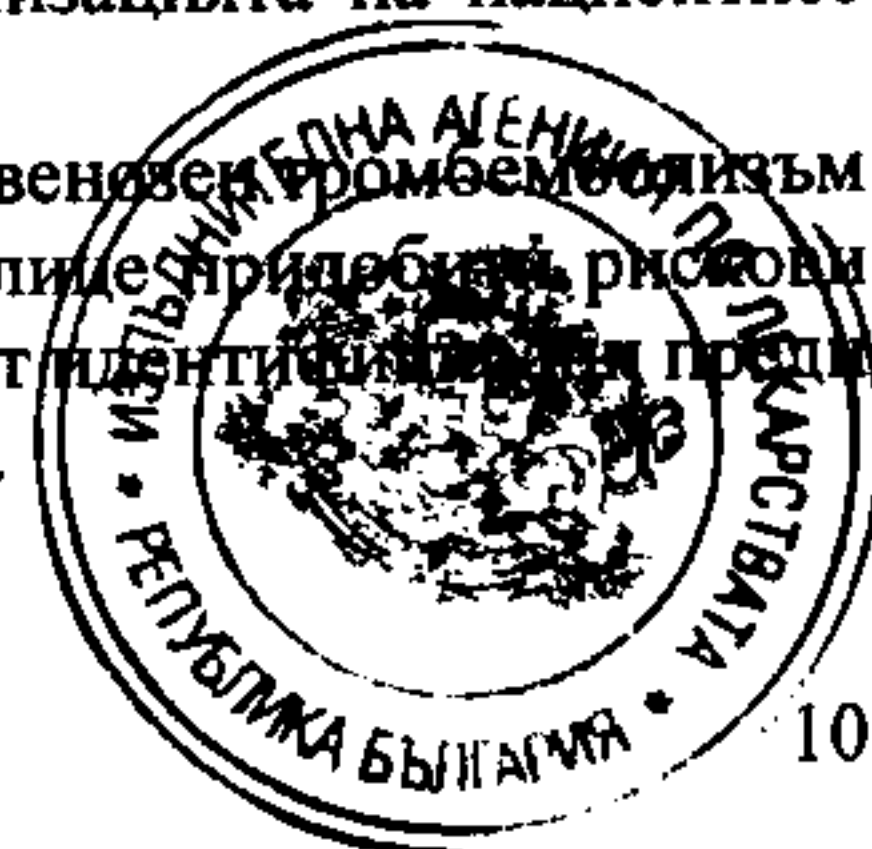
Церебро-васкуларни нежелани събития

В рандомизирани плацебо контролирани клинични изпитвания при пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, е наблюдаван приблизително 3-кратно повишен риск от **церебро-васкуларни нежелани събития**. Механизмът на този повишен риск е неизвестен. Повишеният риск не може да бъде изключен и при приложение на други антипсихотици или други групи пациенти. Клозапин трябва да се прилага с внимание при пациенти с риск от инсулт.

Риск от тромбоемболизъм

Тъй като клозапин може да бъде свързан с **тромбоемболизъм**, имобилизацията на пациентите трябва да се избягва.

При употреба на антипсихотични лекарства са били съобщавани случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици често са налице придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечение с клозапин и да се предприемат превантивни мерки.



Гърчове

Пациентите с анамнеза за епилепсия трябва внимателно да се проследяват по време на лечението с клозапин, тъй като има съобщения за дозозависими гърчове. В такива случаи дозата трябва да се понижи (вж. точка 4.2) и, ако се налага, трябва да се започне антиконвулсивна терапия.

Антихолинергични ефекти

Клозапин притежава антихолинергична активност, което може да доведе до нежелани реакции в организма. Препоръчва се внимателното проследяване за уголемяване на простата и тясноъгълна глаукома. Вероятно поради антихолинергичните му свойства, клозапин е свързан с различни по степен нарушения на тънкочревната перисталтика, от констипация до чревна обструкция, фекална ретенция, паралитичен илеус, апендицит, мегаколон и интестинален инфаркт/исхемия (вж. точка 4.8). Рядко тези случаи са били летални. Необходими са особени грижи при пациентите, които получават съпътстващи лекарства, за които е известно, че причиняват констипация (особено тези с антихолинергични свойства като някои антипсихотици, антидепресанти и антипаркинсонови лекарства), имат анамнеза за заболяване на дебелото черво или хирургична намеса в долната част на коремната кухина, тъй като това може да обостри състоянието. Жизненоважно е тази констипация да бъде разпозната и активно лекувана.

Повишена температура

По време на лечението с клозапин, при пациентите може да се наблюдава преходно повишаване на температурата над 38°C, като пиковата честота е в рамките на 3 седмици от лечението. Този фебрилитет като цяло е доброкачествен. В някои случаи той може да е свързан с повишение или понижение на ANC. Пациентите с фебрилитет трябва да се оценяват внимателно, за да се изключи възможността от съпътстваща инфекция или развитие на агранулоцитоза. При наличие на висока температура трябва да се има пред вид възможността за невролептичен малигнен синдром (NMS). Ако диагнозата за NMS бъде потвърдена, приемът на клозапин незабавно трябва да се преустанови и да се предприемат необходимите мерки за лечение.

Падания

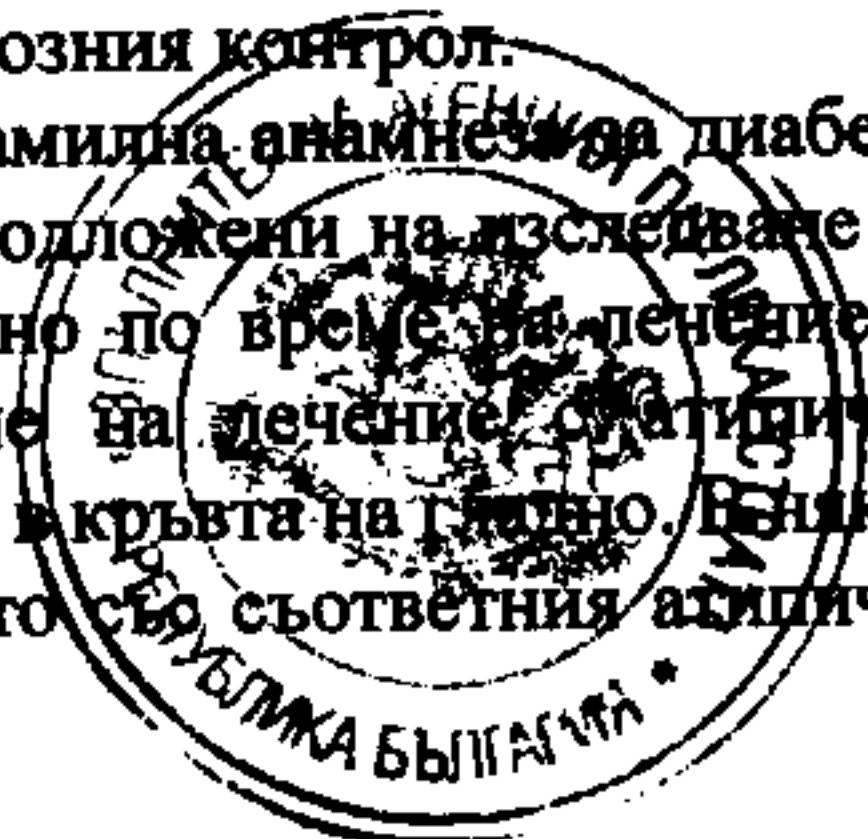
Клозапин може да причини припадъци, сънливост, постурална хипотония, двигателна и сензорна нестабилност, които може да доведат до падания и вследствие на това фрактури или други наранявания. За пациенти със заболявания, състояния или прием на лекарства, които биха могли да влошат тези ефекти, да се извърши оценка на риска от падане при започване на антипсихотично лечение и периодично при пациенти на продължителна антипсихотична терапия.

Метаболитни промени

Атипичните антипсихотични лекарства, включително клозапин, са свързани с метаболитни промени, които могат да повишат сърдечно-съдовия/мозъчно-съдовия риск. Тези метаболитни промени могат да включват хипергликемия, дислипидемия, и увеличаване на теглото. Атипичните антипсихотични лекарства могат да доведат до някои метаболитни промени, но всяко лекарство, в този клас има свой собствен специфичен профил на риска.

Хипергликемия

Рядко се съобщава за нарушен глюкозен толеранс и/или развитие, или влошаване на захарен диабет при лечение с клозапин. Механизмът за тази възможна връзка все още не е установен. В много редки случаи се съобщава за тежка хипергликемия с кетоацидоза или хиперосмоларна кома при пациенти без предхождаща анамнеза за хипергликемия, някои от които са били фатални. Там където са налични, данните за проследяването показват, че спирането на клозапин в повечето случаи води до отзвучаване на нарушения глюкозен толеранс, а повторното въвеждане на клозапин води до повторната му поява. Пациентите с поставена диагноза захарен диабет, започнали лечение с антипсихотици трябва да се проследяват редовно за влошаване на глюкозния контрол. Пациенти с рискови фактори за захарен диабет (напр. затлъстяване, семейна анамнеза за диабет), които започват лечение с атипични антипсихотици, трябва да бъдат подложени на изследване на глюкозата в кръвта на гладно, в началото на лечението и периодично по време на лечението. Пациентите, които развиват симптоми на хипергликемия по време на лечение с атипични антипсихотици, трябва да бъдат подложени на изследване на глюкозата в кръвта на гладно. В някои случаи, хипергликемията отшумява след преустановяване на лечението със съответния атипичен



антипсихотик, но при други пациенти се налага започване на антидиабетно лечение, въпреки спиране на лекарството. При пациентите, при които активното лекарствено лечение на хипергликемията е било неуспешно, трябва да се има предвид спиране на лечението с клозапин.

Дислипидемия

Наблюдавани са нежелани промени в липидните показатели при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително клозапин. Препоръчва се клинично наблюдение, включително изходни и последващи периодични оценки на липидните показатели при пациенти, приемащи клозапин.

Повишаване на теллото

Повишаване на теллото е наблюдавано при употребата на атипични антипсихотични лекарства, включително клозапин. Препоръчва се клинично наблюдение на теллото.

Ребаунд, ефекти на отнемане

След внезапно спиране на клозапин са съобщени остри реакции на отнемане и по тази причина се препоръчва постепенно преустановяване на приема. Ако се налага внезапно спиране (напр. поради левкопения), пациентът трябва да се наблюдава внимателно за повторна поява на психотични симптоми и симптоми, свързани с ребаунд холинергичен ефект, като обилно потене, главоболие, гадене, повръщане и диария.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Пациентите със стабилни предхождащи чернодробни заболявания могат да приемат клозапин, но е необходимо провеждане на редовни изследвания на чернодробната функция. Изследвания на чернодробните показатели трябва да се извършват при пациенти, които по време на лечението с клозапин развиват симптоми на възможна **чернодробна недостатъчност**, като гадене, повръщане и/или безапетитие. Ако повишението на стойностите е клинично значимо (повече от 3 пъти над горната референтна граница) или се появят симптоми на жълтеница, лечението с клозапин трябва да се прекрати. То може да се възобнови (вж. "Повторно започване на терапия" в точка 4.2) единствено, ако резултатите от тестовете за чернодробната функция са нормални. В такива случаи чернодробната функция трябва да се проследява внимателно след повторното включване на лекарството.

Пациенти в старческа възраст на и над 60 години

Препоръчва се лечението при хора в старческа възраст да започва с по-ниска доза (вж. точка 4.2).

При лечение с клозапин може да се развие ортостатична хипотония и има съобщения за тахикардия, която може да е продължителна. Пациентите на и над 60 години, особено тези с нарушена сърдечно-съдова функция, може да са по-податливи на тези ефекти.

Пациентите в старческа възраст на и над 60 години може да са също особено податливи на антихолинергичните ефекти на клозапин, като задръжка на урина и констипация.

Повишена смъртност при лица в старческа възраст с деменция

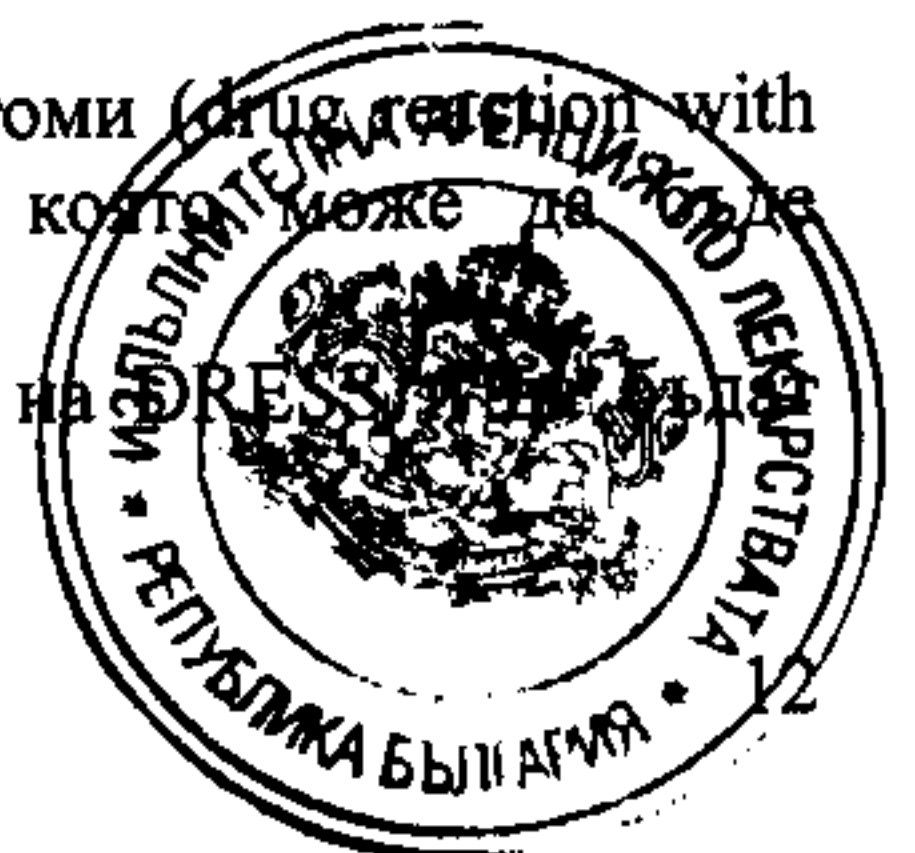
Данните от две големи обсервационни изпитвания показват, че лицата в старческа възраст с деменция, които са лекувани с антипсихотици, са с леко повишен риск от смърт, в сравнение с нелекуваните. Няма достатъчно данни, за да се даде твърда прогноза за точната степен на риска и причината за повишения риск не е известна.

Клозапин Акорд не е одобрен за лечение на деменция, свързана с поведенчески нарушения.

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs)

Има съобщения за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) във връзка с клозапин, която може да бъде животозастрашаваща или летална (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на DRESS и да се проследяват внимателно.



При поява на признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приемът на клозапин трябва незабавно да спре и да се обмисли алтернативно лечение (според необходимостта). Ако при употребата на клозапин пациентът е развил DRESS, лечението с клозапин при този пациент никога не трябва да се подновява.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания за съвместно приложение

Лекарствата, за които е известно, че притежават значителен потенциал да потиснат функцията на костния мозък, не трябва да се използват заедно с Клозапин Акорд (вж. точка 4.4).

Антипсихотичните лекарствени продукти с удължено освобождаване (които имат миелосупресивен потенциал) не трябва да се използват заедно с Клозапин Акорд, тъй като не могат да се изчистят бързо от организма, когато това се налага, напр. при неутропения (вж. точка 4.4).

Не трябва да се употребява алкохол заедно с клозапин, поради възможния потенциал за седиране.

Предпазни мерки, включително коригиране на дозата

Клозапин може да засили централните ефекти на лекарствата, потискащи ЦНС, като наркотици, антихистамини и бензодиазепини. Препоръчва се особено внимание, когато се започва лечение с клозапин при пациенти, получаващи бензодиазепини или друго психотропно лекарство. Такива пациенти може да имат повишен риск за циркулаторен колапс, който в редки случаи може да е тежък и да доведе до спиране на сърдечната дейност и/или дишането. Не е ясно дали рязкото влошаване на сърдечната дейност или дишането могат да се предотвратят чрез промяна на дозата.

Поради възможността за кумулиране на ефектите, особено важно е да се подхожда с внимание при съвместното приложение на лекарства, притежаващи антихолинергично, хипотензивно или потискащо дишането действие.

Благодарение на анти-алфа-адренергичните си свойства клозапин може да намали хипертензивния ефект на норепинефрина или други средства с предимно алфа-адренергично действие, и да отстрани пресорния ефект на епинефрина.

Съпътстващото приложение на лекарства, за които е известно, че инхибират активността на цитохром Р450 изоензимите, може да повиши нивата на клозапин и да се наложи намаляване на дозата на клозапин, за да се предотвратят нежеланите реакции. Това е по-важно за инхибиторите на CYP 1A2, като кофеин (виж по-долу), перазин и селективния инхибитор на обратното захващане на серотонина флувоксамин. Някои от останалите инхибитори на обратното захващане на серотонина като флуоксетин, пароксетин и в по-малка степен сертралин са инхибитори на CYP 2D6 и в резултат на това съществени взаимодействия с клозапин са по-малко вероятни. Също така, малко вероятни са, въпреки някои съобщения, фармакокинетични взаимодействия с инхибитори на CYP 3A4, като азолови антимиотици, циметидин, еритромицин и протеазни инхибитори. Хормоналните контрацептиви (включително комбинации от естроген и прогестерон или само прогестерон) са CYP 1A2, CYP 3A4 и CYP 2C19 инхибитори. Поради това, започването или прекратяването на лечение с хормонални контрацептиви може да наложи корекция на дозата на клозапин в зависимост от индивидуалните медицински потребности. Тъй като плазмената концентрация на клозапин се повишава от приема на кофеин и се понижава с почти 50% след 5 дневен безкофеинов период, могат да се наложат промени в дозата на клозапин при промяна в навиците за прием на кофеинсъдържащи течности. В случаи на внезапно спиране на тютюнопушенето, плазмената концентрация на клозапин може да се повиши и така да доведе до зачестяване на нежеланите реакции.

Съобщават се случаи на взаимодействие между циталопрам и клозапин, което може да повиши риска от нежелани реакции, свързани с клозапин. Естеството на това взаимодействие не е напълно изяснено.

Съвместното приложение с лекарства, за които е известно, че индуцират цитохром Р450 изоензимите, може да понижи плазмените нива на клозапин и така да доведе до намалена ефикасност. Лекарствата, за които е известно, че индуцират активността на цитохром Р450



изоензимите и за които има съобщения, че взаимодействат с клозапин, включват например карбамазепин (да не се използва заедно с клозапин, поради миелосупресивен потенциал), фенитоин и рифампицин. Известните индуктори на CYP1A2, като омепразол, могат да доведат до понижени нива на клозапин. Потенциалът за понижаване на ефикасността на клозапин трябва да се има пред вид, ако той се използва в комбинация с тези лекарства.

Други

Съвместната употреба на литий или други ЦНС-активни лекарства може да повиши риска от развитие на невролептичен малигнен синдром (NMS).

Налице са съобщения за редки, но тежки пристъпи, включително поява на припадъци при пациенти, които не са епилептични, и изолирани случаи на делириум, при които клозапин е прилаган едновременно с валпроева киселина. Вероятно тези ефекти се дължат на фармакодинамично взаимодействие, чийто механизъм не е изяснен.

Съпътстващото лечение на клозапин и валпроева киселина може да увеличи риска от неутропения и миокардит, предизвикан от клозапин. Ако е необходима съпътстваща употреба на клозапин с валпроева киселина, наложително е да има внимателно наблюдение.

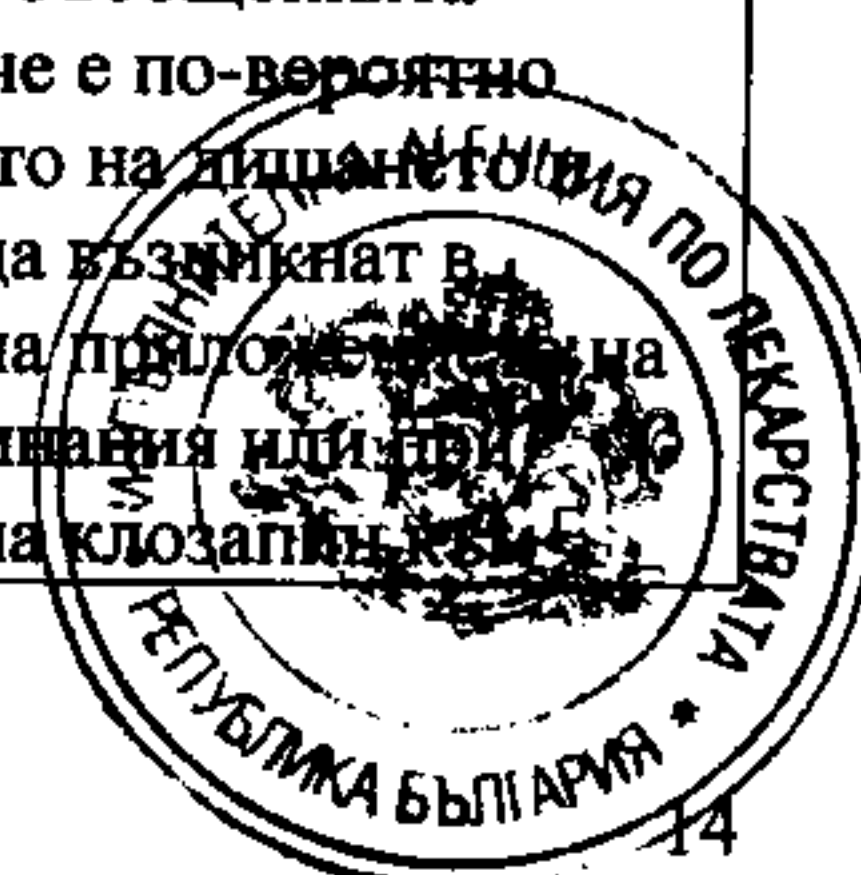
Препоръчва се повишено внимание при пациенти, които провеждат съпътстващо лечение с други лекарства, които са инхибитори или индуктори на цитохром P450 изоензимите. Досега не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с трициклически антидепресанти, фенотиазини и тип антиаритмични лекарства от клас IC, за които е известно, че се свързват с цитохром P450 2D6.

Както при други антипсихотици се изисква повишено внимание, когато клозапин е прилаган заедно с лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала или причиняват електролитен дисбаланс.

В таблица 4 по-долу са представени считаните за най-важни лекарствени взаимодействия с клозапин. Този списък не е изчерпателен.

Таблица 4: Справка за най-честите лекарствени взаимодействия с клозапин.

Лекарство	Взаимодействия	Коментар
Лекарства, потискащи костния мозък (напр. карбамазепин, хлорамфеникол, сулфонамиди (напр. котримоксазол), пиразолонови аналгетици (напр. фенилбутазон), пенициламин, цитотоксични средства и инжекционни антипсихотици с депо-действие.	Повишава се рискът и/или тежестта на потискането на костния мозък.	Клозапин <u>не трябва да се използва</u> заедно с други лекарства с известен потенциал за потискане функцията на костния мозък (вж. точка 4.3).
Бензодиазепини	Съвместната употреба може да повиши риска от циркулаторен колапс, което да доведе до спиране на сърдечната дейност и/или дишането.	Въпреки че честотата е ниска, се препоръчва повишено внимание при съвместна употреба на тези лекарствени продукти. Съобщенията показват, че е по-вероятно потискането на дишането и колапсът да възникнат в началото на приложението на тази комбинация или при добавяне на клозапин.



		установената схема с бензодиазепини.
Антихолинергични лекарства	Клозапин потенцира действието на тези лекарства в резултат на кумулиране на антихолинергичните ефекти.	Да се наблюдават пациентите за антихолинергични нежелани реакции, напр. констипация, особено при употреба с цел контрол на хиперсаливацията.
Антихипертензивни лекарства	Клозапин може да потенцира хипотензивните ефекти на тези лекарства поради неговите симпатомиметичните антагонистични ефекти.	Препоръчва се повишено внимание при съвместно използване на клозапин с антихипертензивни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипотония, особено в периода на начално титриране на дозата.
Алкохол, МАО-инхибитори, потискащи ЦНС лекарства, включително наркотични лекарства и бензодиазепини	Засилени централни ефекти. Допълнително потискане на ЦНС и влияние върху познавателната способност и двигателната функция при комбинирано приложение с тези лекарства.	Препоръчва се повишено внимание, когато клозапин се използва съвместно с други ЦНС активни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможните адитивни ефекти и затова да не шофират или работят с машини.
Лекарства, които се свързват в значителна степен с плазмените протеини (напр. варфарин и дигоксин)	Клозапин може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на тези вещества, поради изместване от плазмените протеини.	Пациентите трябва да се мониторират за възникване на нежелани реакции, свързани с тези лекарства, и дозите на свързващото се с белтъците лекарство да се променят, ако е необходимо.
Фенитоин	Включването на фенитоин към терапевтичната схема с клозапин може да причини понижаване на плазмените концентрации на клозапин.	Ако трябва да се използва фенитоин, пациентът трябва внимателно да се проследява за влошаване или възобновяване на психотичните симптоми.
Литий	Съвместната употреба може да повиши риска от развитие на невролептичен малигнен синдром (NMS)	Да се наблюдава за признаци и симптоми на NMS
CYP1A2 индуктори (напр. омепразол)	При едновременно приложение е възможно понижаване нивата на клозапин.	Потенциалът за намаляване на ефикасността на клозапин трябва да се има предвид.
CYP1A2 инхибитори, напр. флувоксамин, кофеин, ципрофлоксацин, перазин или хормонални контрацептиви (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	При едновременно приложение е възможно повишаване нивата на клозапин.	Потенциал за повишаване на нежеланите реакции. Също така се изисква внимание при спиране на съвместно прилагания инхибитор на CYP1A2 или CYP3A4, тъй като може да има повишаване на нивата на клозапин.



		Ефектът на инхибиране на CYP2C19 може да бъде минимален.
--	--	--

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени клинични данни от употребата на клозапин при бременни жени. Изпитванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Необходимо е повишено внимание при предписване на бременни жени.

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотични лекарства (включително клозапин) по време на третия триместър от бременността на майката, съществува риск от екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждане, които могат да варират по тежест и продължителност. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, дихателни проблеми или нарушение на храненето. Тези новородени трябва да се наблюдават внимателно.

Кърмене

Изпитванията при животни предполагат, че клозапин се екскретира в кърмата и оказва влияние върху кърмачето. Затова майките, получаващи клозапин, не трябва да кърмят.

Фертилитет

От ограничени данни за ефектите на клозапин върху фертилитета при хора не може да се направят окончателни заключения. При мъжки и женски плъхове, клозапин не повлиява фертилитета, когато се прилага до 40 mg/kg, съответстващи на човешка еквивалентна доза от 6,4 mg/kg или приблизително една трета от максимално допустимата доза за възрастен човек.

Жени с детероден потенциал

Възможно е възвръщане на редовната менструация в резултат на преминаване от лечение с други антипсихотици към клозапин. Затова трябва да се осигурят адекватни мерки за контрацепция при жени в детеродна възраст.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране в работа с машини

Благодарение на способността на клозапин да предизвиква седиране и да понижава гърчовия праг, дейности като шофиране и работа с машини трябва да се избягват, особено в началните седмици от лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В по-голямата си част профилът на нежеланите реакции на клозапин е предсказуем, като се изхожда от фармакологичните му свойства. Важно изключение е тенденцията да предизвиква агранулоцитоза. (вж. точка 4.4). Поради този риск, употребата му се ограничава до случаи на резистентна на лечение шизофрения, и психоза, възникваща в хода на болестта на Паркинсон, когато стандартното лечение е неуспешно. Макар и мониторирането на кръвните показатели да е основна част от грижите за пациентите приемащи клозапин, лекарят трябва да бъде информиран за останалите редки, но тежки нежелани реакции, които могат да се диагностицират в ранните етапи единствено чрез внимателно наблюдение и разпитване на пациента, за да се предотвратят морбидността и смъртността.

Най-сериозните нежелани реакции при клозапин са агранулоцитоза, гърчове, сънливост, гърчови ефекти и повишена температура (вж. точка 4.4). Най-честите странични ефекти са сънливост/седация, замаяност, тахикардия, констипация и хиперсаливация.

Данните от клиничните изпитвания показват вариращ процент пациенти лекувани с клозапин (от



7,1 до 15,6 %), които са участие в изпитването поради нежелано събитие, като са включени само тези събития, които логично могат да се свържат с клозапин. По-честите събития смятани за причина за прекъсване на участието в изпитванията са били левкопения, сънливост, замаяност (изключвайки вертиго) и психотично разстройство.

Кръв и лимфна система

Развитието на гранулоцитопения и агранулоцитоза представлява риск, присъщ на лечението с клозапин. Въпреки че обикновено агранулоцитозата е обратима при спиране на лечението, тя може да доведе до сепсис и да има летален изход. Тъй като се налага незабавно спиране на лечението, за да се предотврати развитието на животозастрашаваща агранулоцитоза, проследяването на ANC е задължително (вж. точка 4.4). В таблица 5 по-долу е обобщена определената честота на агранулоцитозата за всеки период от лечението с клозапин.

Таблица 5: Определена честота на агранулоцитозата¹

Лечебен период	Честота на агранулоцитозата на 100 000 пациенто-седмици ² на наблюдение
Седмици 0-18	32,0
Седмици 19-52	2,3
Седмици 53 и повече	1,8

¹ По данни от регистъра на преживяемостта на Британската службата за мониториране на пациенти, лекувани с клозапин (UK Clozapine Patient Monitoring Service) между 1989 и 2001 г.

² Пациенто-време е сумата от отделните единици за време, през които пациентите от регистъра са получавали клозапин преди да развият агранулоцитоза. Например, 100 000 пациенто-седмици могат да се наблюдават при 1 000 пациента, които са били в регистъра в продължение на 500 седмици ($200 \times 500 = 100\,000$) преди да развият агранулоцитоза.

Кумулативната честота на агранулоцитозата по данни от регистъра на преживяемостта на Британската службата за мониториране на пациенти, лекувани с клозапин (UK Clozapine Patient Monitoring Service) (0-11,6 години между 1989 и 2001 г.) е 0,78%. Повечето случаи (приблизително 70%) възникват през първите 18 седмици от лечението.

Нарушения на метаболизма и храненето

Рядко се съобщава за нарушен глюкозен толеранс и/или развитие, или влошаване на захарен диабет при лечение с клозапин. В много редки случаи се съобщава за тежка хипергликемия, понякога водеща до кетоацидоза/хиперосмоларна кома при пациенти на лечение с клозапин без предхождаща анамнеза за хипергликемия. При повечето пациенти нивата на кръвната захар се нормализират след спиране приема на клозапин, а в малък брой случаи хипергликемията се възобновява след повторно започване на лечение. Въпреки че при повечето пациенти са били налице рискови фактори за инсулино независим захарен диабет, хипергликемия е отбелязана и при пациенти без известни рискови фактори (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система

Най-честите нежелани реакции включват сънливост/седиране и замаяност.

Клозапин може да причини ЕЕГ промени, включително поява на комплекси от зъбци и вълни. Той понижава гърчовия праг по дозозависим механизъм и може да предизвика миоклонични или генерализирани гърчове. По-голяма е вероятността за поява на тези симптоми при първо повишаване на дозата и при пациенти с предхождаща епилепсия. В такива случаи дозата трябва да се понижи и, ако е необходимо, да се започне антиконвулсивно лечение. Трябва да се избягва прилагане на карбамазепин, поради неговия потенциал за потискане функцията на костния мозък, за останалите антиконвулсивни лекарства трябва да се има предвид възможността за фармакокинетични взаимодействия. В редки случаи, пациентите лекувани с клозапин, които изпаднат в делир.

Много рядко се съобщава за случаи на късна дискинезия при пациенти на лечение с клозапин, които



са били лекувани с други антипсихотични лекарства. Пациентите, при които е отбелязана късна дискинезия при лечение с други антипсихотици са получили подобрене по време на терапията с клозапин.

Сърдечни нарушения

Може да се появят тахикардия и ортостатична хипотония с или без синкоп, особено през първите седмици на лечението. Честотата и тежестта на хипотонията зависят от скоростта и степента на увеличаване при титриране на дозата. При лечение с клозапин се съобщава за циркулаторен колапс в резултат на тежка хипотония, свързана по-специално с агресивно титриране на дозата, с възможни тежки последствия като спиране на сърдечната дейност или дишането.

Малка част от лекуваните с клозапин пациенти получават ЕКГ промени, сходни с тези, наблюдавани при други антипсихотични средства, включително депресия на S-T сегмента и поява на плоски или обърнати Т вълни, които се нормализират след преустановяване приема на клозапин. Клиничното значение на тези прояви не е ясно. На тези отклонения трябва обаче да се обърне внимание, тъй като са наблюдавани при пациенти с миокардит.

Съобщава се за изолирани случаи на сърдечни аритмии, перикардит/перикардни изливи и миокардит, някои от които с фатален изход. Повечето от случаите на миокардит възникват през първите 2 месеца след започване на лечението с клозапин. По принцип кардиомиопатия се развива по-късно в хода на лечението.

При някои случаи на миокардит (приблизително 14%) и перикардит/перикарден излив се съобщава и за поява на еозинофилия; не е известно, обаче, дали еозинофилията е надежден показател за развитието на кардит.

Признаците и симптомите на миокардит или кардиомиопатия включват персистираща тахикардия в покой, палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея), или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт. Други симптоми, които могат да са налице в допълнение на горните включват грипоподобни симптоми.

Известни са случаи на внезапна, необяснена смърт сред психиатрични пациенти, получаващи конвенционални антипсихотични лекарства, както и сред нелекувани психиатрични пациенти. Много рядко се съобщава за подобни смъртни случаи при пациенти, третираны с клозапин.

Съдови нарушения

Съобщава се за редки случаи на тромбоемболизъм.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много рядко възникват потискане или спиране на дишането, със или без циркулаторен колапс (вж. точки 4.4 и 4.5).

Стомашно-чревни нарушения

Много често се наблюдават запек и хиперсаливация, а често гадене и повръщане. Много рядко може да се развие илеус (вж. точка 4.4). В редки случаи лечението с клозапин може да е свързано с дисфагия. Може да се стигне до аспирация на приетата храна при пациенти с дисфагия или вследствие на остро предозиране.

Хепатобилиарни нарушения

Възможна е поява на преходни, асимптомни повишения на чернодробните ензими и рядко хепатит и холестатична жълтеница. Много рядко се съобщава за фулминантна чернодробна некроза. При поява на жълтеница, лечението с клозапин трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). В редки случаи се съобщава за остър панкреатит.

Бъбречни нарушения

Съобщава се за единични случаи на остър интерстициален нефрит, свързани с лечение с клозапин.



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата
Има много редки съобщения за случаи на приапизъм.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Съобщава се за случаи на невролептичен малигнен синдром (NMS) при пациенти, получаващи клозапин самостоятелно или в комбинация с литий, или други действащи на ЦНС лекарства.

Съобщава се за остри реакции на отнемане при спиране на лечението (вж. точка 4.4).

Хематологично злокачествено заболяване (haematological malignancy, HM)

Епидемиологични проучвания са показали кумулативна, зависима от дозата и времето връзка между клозапин и хематологично злокачествено заболяване. В голямо кохортно проучване абсолютният риск от развитие на хематологично злокачествено заболяване е 61 случая на 100 000 човекогодина при пациенти, лекувани с клозапин, спрямо 41 случая на 100 000 човекогодина при тези, получаващи други антипсихотични лекарства, което съответства на 0,7% при потребителите на клозапин спрямо 0,5% в другата група, при средно проследяване 12,3 години. Високата кумулативна експозиция на клозапин е свързана с коригирано съотношение на шансовете (aOR) 3,35 (95% CI: 2,22-5,05) и продължителност на лечението ≥ 5 години с aOR 2,94 (95% CI: 2,07-4,17). Връзка кумулативна доза-отговор е наблюдавана и при лимфом, с aOR 4,06 (95% CI: 2,60-6,33) при същия праг на кумулативна доза. Не е известно до каква степен хематологичното проследяване на пациенти, лекувани с клозапин, може да е от полза по отношение на тези оценки.

Табличен списък на нежеланите реакции:

В таблицата по-долу (Таблица 6) са обобщени нежеланите реакции, събрани от спонтанни съобщения и по време на клинични проучвания.

Таблица 6: Оценка на честотата на възникващи по време на лечението нежелани реакции от спонтанни съобщения и съобщения по време на клинични проучвания.

Нежеланите реакции са групирани по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($>1/10$), чести ($>1/100$ до $<1/10$), нечести ($>1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($>1/10\,000$ до $<1/1\,000$), много редки: ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
С неизвестна честота	Хематологично злокачествено заболяване
Инфекции и инфестации	
С неизвестна честота	Сепсис*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Левкопения/понижен левкоцитен брой/неутропения, еозинофилия, левкоцитоза
Нечести	Агранулоцитоза
Редки	Анемия
Много редки	Тромбоцитопения, тромбоцитемия
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Ангиоедем*, левкоцитокластен васкулит*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на ендокринната система	
С неизвестна честота	Псевдофеохромоцитом*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Наддаване на тегло
Редки	Захарен диабет, нарушен глюкозен толеранс, затлъстяване*
Много редки	Хиперосмоларна кома, кетоацидоза, тежка хипергликемия, хиперхолестеролемия,



	Хипетриглицеридемия
Психични нарушения	
Чести	Дизартрия
Нечести	Дисфемия
Редки	Неспокойство, състояние на възбуда
Нарушения на нервната система	
Много чести	Сънливост/седиране, замаяност
Чести	Припадъци/ гърчове/миоклонични гърчове, екстрапирамидни симптоми, акатизия, тремор, ригидност, главоболие
Нечести	Невролептичен малиген синдром
Редки	Обърканост, делир
Много редки	Късна дискинезия, obsесивно компулсимни симптоми
С неизвестна честота	Холинергичен синдром (след внезапно спиране на приема)*, промени в ЕЕГ*, плевротонус*, синдром на неспокойните крака*
Нарушения на окото	
Чести	Замъглено зрение
Сърдечни нарушения	
Много чести	Тахикардия
Чести	Промени в ЕКГ
Редки	Циркулаторен колапс, аритмии, миокардит, перикардит/перикарден излив
Много редки	Кардиомиопатия, сърдечен арест
С неизвестна честота	Миокарден инфаркт*,**, миокардит *,**, гръдна болка/ангина пекторис*, предсърдно мъждене*, палпитации*, инсуфициенция на митралната клапа, свързана с кардиомиопатия*, във връзка с клозапин
Съдови нарушения	
Чести	Синкоп, ортостатична хипотония, хипертония
Редки	Тромбоемболизъм
С неизвестна честота	Хипотония*, венозен тромбоемболизъм
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Аспирация на приета храна, пневмония и инфекции на долните дихателни пътища, които могат да бъдат фатални, синдром на сънна апнея*
Много редки	Респираторна депресия/арест
С неизвестна честота	Плеврален излив*, запушване на носа*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Запек, хиперсаливация
Чести	Гадене, повръщане, безапетитие, сухота в устата
Редки	Дисфагия
Много редки	чревна обструкция/паралитичен илеус/фекално задръстване, уголемяване на паротидната жлеза
С неизвестна честота	Мегаколон *,**, интестинален инфаркт/исхемия *,**, интестинална некроза*,**, интестинална язва *,** и интестинална перфорация *,**, диария*, стомашен дискомфорт/киселини/диспепсия*, колит*, апендицит*, **, ***
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишени чернодробни ензими
Rare	Панкреатит, хепатит, холестатична жълтеница
Много редки	Фулминантна чернодробна некроза
С неизвестна честота	Чернодробната стеатоза*, чернодробна некроза*, хепатотоксичност*, чернодробна фиброза*, цироза на черния дроб*, чернодробни нарушения, включително такива чернодробни събития, водещи до животозастрашаващи последствия, като например увреждане на черния дроб (чернодробно, холестатично и смесено), чернодробна



	недостатъчност, които могат да бъдат фатални и трансплантация на черен дроб*.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Кожни реакции
С неизвестна честота	Нарушения на пигментацията*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Рабдомиолиза*, мускулна слабост*, мускулни спазми*, мускулна болка*, системен лупус еритематозус *
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Ретенция на урина, инконтиненция на урина
Много редки	Тубулоинтерстициален нефрит
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност*, енуреза ноктурна*
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	
С неизвестна честота	Синдром на отнемане при новородени (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много редки	Приапизъм
С неизвестна честота	Ретроградна еякулация*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Доброкачествена хипертермия, нарушения в потоотделянето/регулацията на температурата, повишена температура, отпадналост
Много редки	Внезапна необяснима смърт
С неизвестна честота	Полисерозит*
Изследвания	
Редки	Повишена креатин фосфокиназа (СРК)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести	Падания (свързани с припадъци, предизвикани от клозапин, сънливост, постурална хипотония, двигателна и сензорна нестабилност)*

* Нежеланите лекарствени реакции, получени от постмаркетинговия опит като спонтанни съобщения и случаи, описани в литературата.

** Тези нежелани лекарствени реакции понякога са били летални.

*** Включително перфориран апендицит.

Наблюдавани са много редки събития на удължаване на QT интервала, които могат да бъдат свързани с Torsades De Pointes, въпреки че липсват убедителни данни за причинно-следствена връзка с употребата на лекарствения продукт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случаите на остро преднамерено или случайно предозиране на клозапин, за които има информация за изхода, отчетената до момента смъртност е около 12%. Повечето от фаталните случаи са свързани със сърдечна недостатъчност или пневмония поради аспирация и се развиват



при дози над 2 000 mg. Има съобщения за пациенти, които са се възстановили от предозиране с над 10 000 mg. При малък брой възрастни индивиди обаче, особено такива, които преди това не са приемали клозапин, приемът на дози от 400 mg е довел до животозастрашаващи коматозни състояния и, в един случай, до смърт. При малки деца приемът на 50 до 200 mg е довел до дълбоко седиране или кома, която не е летална.

Признаци и симптоми

Сънливост, летаргия, арефлексия, кома, обърканост, халюцинации, възбуда, делир, екстрапирамидни симптоми, хиперрефлексия, гърчове; хиперсаливация, мидриаза, замъглено виждане, термолабилност; хипотония, колапс, тахикардия, сърдечни аритмии; аспирационна пневмония, диспнея, преспиракторна депресия или недостатъчност.

Лечение

Няма специфични антидоти за клозапин.

Стомашна промивка и/или приложение на активен въглен в първите 6 часа след поглъщането на лекарството. Малко е вероятно перитонеалната диализа и хемодиализата да се окажат ефективни. Симптоматично лечение под непрекъснат сърдечен мониторинг, следене на дишането, контрол на електролитите и киселинно-алкалното равновесие. Трябва да се избягва употребата на епинефрин при лечението на хипотонията, поради възможността за "обратен епинефринов" ефект.

Необходимо е непрекъснато медицинско наблюдение в продължение на поне 5 дни поради възможността за поява на по-късни реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини
АТС код: N05A H02

Механизъм на действие

За клозапин като антипсихотично средство е доказано, че се различава от класическите антипсихотици.

При фармакологични експерименти веществото не предизвиква каталепсия или инхибира индуцираното от апоморфин или амфетамин стереотипно поведение. То има само слабо блокиращо действие на допаминовите рецептори D₁, D₂, D₃ и D₅, но показва висок афинитет към D₄ рецептора.

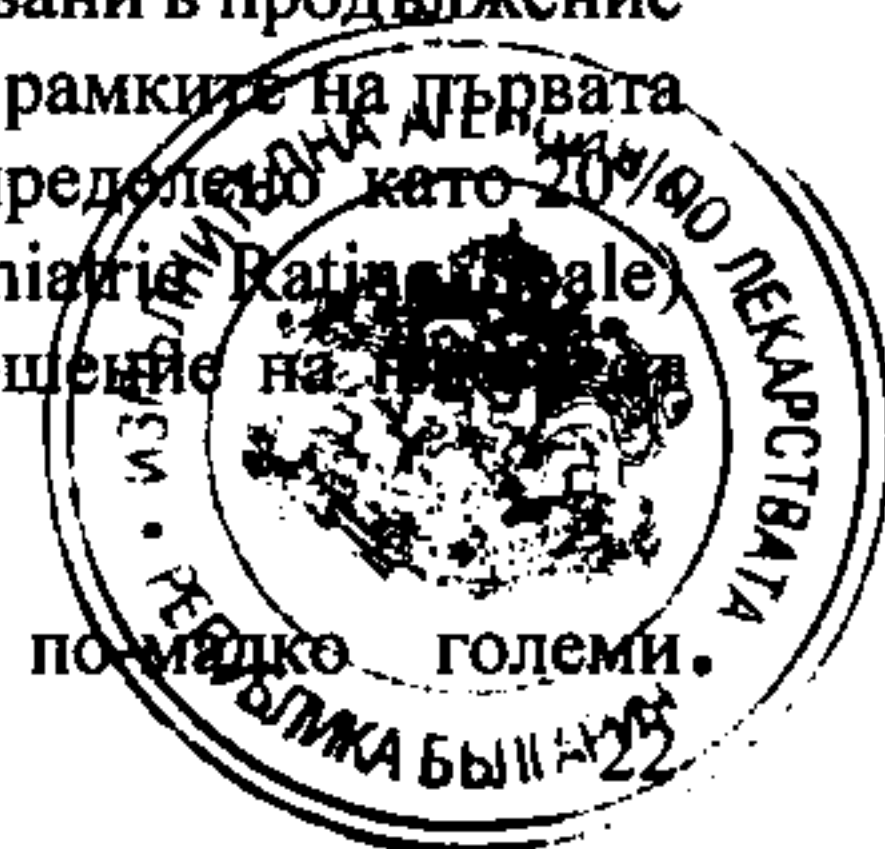
Фармакодинамични ефекти

Клозапин притежава мощни антиалфаадренергични, антихолинергични, антихистаминови и инхибиращи възбудната реакция ефекти. Доказано е, че притежава и антисеротонинергични свойства.

Клинична ефикасност и безопасност

В клинични условия клозапин предизвиква бързо и изразено седиране и оказва антипсихотични ефекти при шизофренно болни с резистентност към друго медикаментозно лечение. В такива случаи е доказано, че клозапин е ефективен при облекчаване както на позитивните, така и на негативните шизофрени симптоми, главно при проведени краткосрочни изпитвания. При едно открито клинично проучване, проведено при 319 резистентни на лечение пациенти, лекувани в продължение на 12 месеца, е отчетено клинично значимо подобрене при 37% от случаите в рамките на първата седмица от лечението и при още 44% в края на 12-те месеца. Подобренето е определено като 20% по-ниско понижаване на скората по кратката психиатрична скала за оценка (Brief Psychiatric Rating Scale) спрямо изходния резултат. Освен това се съобщава и за подобрене по отношение на някои от аспектите на когнитивната дисфункция.

В сравнение с класическите антипсихотици, клозапин предизвиква по-малко големи.



екстрапирамидни реакции като дистония, паркинсоподобни нежелани реакции и акатизия. Противно на класическите антипсихотици, клозапин предизвиква слабо или не предизвиква повишение на пролактина, като по този начин се избягват нежелани реакции като гинекомастия, аменорея, галакторея и импотентност.

Потенциално сериозни нежелани реакции, предизвикани от лечението с клозапин са гранулоцитопенията и агранулоцитозата, честотата на които е определена съответно на 3% и 0,7%. Поради този риск, употребата на клозапин трябва да се ограничи до пациенти, които са резистентни на лечение или пациенти с психоза при болест на Паркинсон, когато другите терапевтични стратегии са се оказали неуспешни (вж. точка 4.1) и при които могат да се провеждат редовни хематологични изследвания (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на перорално приложения клозапин е 90 до 95% като нито скоростта, нито степента на абсорбцията се влияе от храната.

Клозапин е подложен на умерен метаболизъм при първо преминаване, което води до абсолютна бионаличност от 50 до 60%.

Разпределение

При равновесни условия, ако се дава два пъти дневно, пиковите нива в кръвта се откриват средно след 2,1 часа (в диапазон: 0,4 до 4,2 часа), а обемът на разпределение е 1,61/kg. Клозапин се свързва в приблизително 95% с плазмените протеини.

Биотрансформация/метаболизъм

Клозапин се метаболизира почти напълно от CYP1A2 and CYP3A4 преди да се екскретира, и до известна степен от CYP2C19 и CYP2D6. От основните метаболити, единствено за диметиловото производно е доказано, че е активно. Фармакологичните му действия наподобяват тези на клозапин, но са значително по-слаби и по-краткотрайни.

Елиминиране

Елиминирането му е двуфазово със среден терминален полуживот от 12 часа (в диапазон: 6 до 26 часа). След единични дози от 75 mg средният терминален полуживот е 7,9 часа в продължение на поне 7 дни. От непромененото лекарство в урината и фецеса се откриват само следи, като приблизително 50% от приложената доза се екскретира под формата на метаболити в урината и 30% във фецеса.

Линейност/нелинейност

Повишаването на дозите от 37,5 mg до 75 mg и 150 mg, давани два пъти дневно, при равновесно състояние водят до линейни, пропорционални на дозата повишения на площта под кривата на плазмените концентрации във времето (AUC) и на пиковите и минималните плазмени концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал (относно репродуктивната токсичност, вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон K30



Колоиден безводен силициев диоксид
Магнезиев стеарат
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в кутии, съдържащи блистери от Алуминий - PVC/PVDC.
Видови опаковки: 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 или 500 таблетки в блистери

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20170173

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.05.2017 г.
Дата на последно подновяване: 12.07.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2026 г.

