

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Ксенопалан може да причини агранулоцитоза. Неговата употреба трябва се ограничи до пациенти:

- с шизофрения, които не отговарят или не понасят лечението с антипсихотични лекарства,
- или са с психоза при болест на Паркинсон, когато всички други 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 редовно може да се определя абсолютният брой на неутрофилите (ANC), както следва: всяка седмица през първите 18 седмици от лечението, след това ежесмесечно 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 ежесмесечно 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).

Лекарите, предписващи продукта, трябва да следват напълно изискваните мерки за безопасност. При всяка консултация на пациента, приемащ Ксенопалан, трябва да му се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитие на някаква инфекция. Особено внимание трябва да се обръща на грипоподобни оплаквания, като повишена температура или възпалено гърло, както и на други белези на инфекция, които може да са показателни за неутропения (вж. точка 4.4).

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

Миокардит

Употребата на клозапин е свързана с повишен риск от миокардит, който в редки случаи е фатален. Повишеният риск от миокардит е най-голям през първите 2 месеца на лечението. В редки случаи се съобщава и за случаи на кардиомиопатия с фатален изход (вж. точка 4.4).

Миокардит или кардиомиопатия трябва да се имат предвид при пациенти, които получават персистираща тахикардия в покой, особено през първите 2 месеца на 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 (вж. точка 4.4).

Ако се подозират миокардит или кардиомиопатия, лечението с Ксенопалан трябва бързо да се преустанови и пациентът незабавно да се насочи към кардиолог (вж. точка 4.4).

При пациентите, които развиват клозапин-индуциран миокардит или кардиомиопатия, не трябва повторно да се прилага клозапин (вж. точки 4.3 и 4.4).



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксенопалан 100 mg таблетки
Xenopalan 100 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: всяка таблетка 100 mg съдържа 192 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Ксенопалан 100 mg: Кръгли, жълти таблетки с делителна черта от двете страни и надпис "CPN 100" от едната страна.

Таблетката може да се дели на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Терапевтично резистентна шизофрения

Ксенопалан е показан при пациенти с резистентна на лечение шизофрения и болни с шизофрения, които имат тежки, неповлияващи се от лечение неврологични нежелани реакции от други антипсихотични лекарства, включително атипични антипсихотици.

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

Псохоза при болест на Паркинсон

Ксенопалан е показан също при психотични нарушения, възникващи в хода на болестта на Паркинсон, когато стандартното лечение е неефективно.

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 може да се реализират с тази концентрация или не е практично нейното използване, са налични други концентрации на този лекарствен продукт.

Започването на лечение с Ксенопалан трябва да бъде ограничено до пациентите с $ANC \geq 1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) в рамките на референтните стойности.

Коригирането на дозата е показано при пациенти, които получават едновременно и лекарствени продукти, които показват фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия с Ксенопалан, като бензодиазепини или селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5).



Преминаване от предхождаща антипсихотична терапия, на лечение с Ксенопалан

Обикновено се препоръчва Ксенопалан да не се използва в комбинация с други антипсихотични лекарства. Когато се започва терапия с Ксенопалан 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 (половин таблетка от 25 mg) един или два пъти дневно през първия ден, последвано от прием на една или две таблетки от 25 mg на втория ден. При добра поносимост дневната доза след това може да се повиши бавно с увеличения 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 с увеличения от 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 200 до 450 mg/ден, давани в отделни дози. Общата дневна доза може да не бъде разпределена поравно, като по-голямата част се дава преди лягане. Относно поддържащата доза вижте по-долу.

Максимална доза

За да се постигне максимален терапевтичен ефект, при малък брой пациенти е възможна необходимост от прилагане на по-големи дози, като в този случай е допустимо разумно нарастване на дозата (т.е. не повече от 100 mg) до 900 mg/ден. Трябва да се има предвид 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 биха могли да останат на ефективна поддържаща терапия с по-ниски дози. По тази причина се препоръчва внимателно титриране с цел понижаване на дозата. Лечението трябва да продължи най-малко 6 месеца. Ако дневната доза не превишава 200 mg, може да е подходящо еднократното дневно приложение вечер.

Приключване на лечението

В случай на планирано прекратяване на лечението с клозапин се препоръчва постепенно понижаване на дозата за период от 1 до 2 седмици. Ако се налага внезапно спиране на приема на лекарствения продукт, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за възникване на реакции на отнемане (вж. точка 4.4).

Повторно започване на лечение

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 (половин таблетка от 25 mg), дадена еднократно или двукратно през първия ден. Ако дозата е с добра поносимост, възможно е титриране на дозата до терапевтичното ниво по-бързо, отколкото се препоръчва при първоначалното лечение. Въпреки това, ако преди това пациентът е получил спиране на дишането или сърдечната дейност с началната доза (вж. точка 4.4), но след това дозата е била титрирана успешно до терапевтичната, повторното титриране трябва да се извършва изключително внимателно.

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



Начална терапия

Началната доза не трябва да превишава 12,5 mg/ден (половин таблетка от 25 mg), приемана вечер. Последващите повишения на дозата трябва да бъдат с по 12,5 mg, с максимално две повишавания седмично до максимална доза от 50 mg, която не може да бъде достигната до края на втората седмица. За предпочитана 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 с увеличение от 12,5 mg/седмично.

Максимална доза

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

Повишаванията на дозата трябва да бъдат ограничени или отложени, ако се появят ортостатична хипотония, силно изразено седирание или обърканост. През първите седмици на лечението трябва да се следи кръвното налягане.

Поддържаща доза

В случай, че е постигната пълна ремисия на психотичните симптоми в продължение на поне две 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 клозапин може да се повиши с увеличения от 12,5 mg/седмично до максимум от 100 mg/ден, приемани в една или две отделни дози (вж. по-горе).

Приключване на лечението

Препоръчва се постепенно понижаване на дозата с по 12,5 mg за период от най малко една седмица (за предпочитане две седмици).

Лечението трябва незабавно да се преустанови при възникване на неутропения или агранулоцитоза, както е посочено в точка 4.4. В този случай от основно значение е внимателното проследяване на психиатричния статус на пациента, тъй като симптомите биха могли бързо да се появят отново.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане Ксенопалан трябва да се прилага с повишено внимание, като редовно се проследяват чернодробните функции (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Педиатрична популация

Не са провеждани изследвания в педиатричната популация. Безопасността и ефикасността при деца и юноши не са установени.

Пациенти на възраст на и над 60 години

При тези пациенти се препоръчва започване на лечението с много ниска доза (12,5 mg еднократно първия ден), с последващо увеличение на дозата до 25 mg дневно.

Начин на приложение

Ксенопалан таблетки се прилагат перорално.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, при които не може да се провеждат редовни кръвни изследвания.
- Анамнеза за токсична или идиосинкрална гранулоцитопения/агранулоцитоза (с изключение на гранулоцитопения/агранулоцитоза от предхождаща химиотерапия).
- Анамнеза за индуцирана от клозапин агранулоцитоза.
- Нарушена функция на костния мозък.
- Неконтролирана епилепсия.
- Алкохолна или друг вид токсична психоза, лекарствена интоксикация, коматозни състояния.
- Циркулаторен колапс и/или потискане на ЦНС поради каквато и да е причина.
- Тежки бъбречни или сърдечни заболявания (напр. миокардит).
- Активно чернодробно заболяване, свързано с гадене, липса на апетит или жълтеница; прогресивно чернодробно заболяване, чернодробна недостатъчност.
- Паралитичен илеус.
- Лечението с клозапин не трябва да се започва едновременно с лекарства, за които е известно, че притежават значителен потенциал за причиняване на агранулоцитоза. Не се препоръчва едновременната употреба на депо антипсихотици.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Агранулоцитоза

Ксенопалан може да предизвика агранулоцитоза. Честотата на агранулоцитозата и смъртността сред развилите агранулоцитоза са намалели значително след въвеждане на мониторирането на ANC. Следните предпазни мерки са задължителни и трябва да се извършват в съответствие с официалните препоръки.

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

- пациенти, 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 е възможно редовно определяне на ANC всяка седмица през първите 18 седмици, и 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 лечение с клозапин, при пациентите трябва да се проведе изследване на кръвта (вж. „агранулоцитоза”), да се снесе анамнеза и да се направи физикален преглед. Пациентите с анамнестични данни за сърдечно заболяване и абнормен сърдечен статус от физикалния преглед трябва да бъдат насочени към специалист за допълнителни изследвания, които може да включват ЕКГ и да бъдат лекувани единствено, ако очакваните ползи явно превишават рисковете (вж. точка 4.3). Лекуващият лекар трябва да прецени дали да се направи ЕКГ преди лечението.



Лекарите, предписващи лекарството, трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност.

Преди започване на лечението, лекарите трябва да се уверят, доколкото им е известно, че пациентът не е имал преди нежелана хематологична реакция към клозапин, която е наложила спиране на лечението. Лекарственият продукт не трябва да се предписва за периоди, по-дълги от интервала между две изследвания на кръвната картина.

Незабавното прекратяване на приема на Ксенопалан е задължително, ако ANC е под $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) по всяко време на лечението с Ксенопалан.

Пациентите, при които е спряно лечението с Ксенопалан поради ниска стойност на ANC, не трябва да получават повторно Ксенопалан.

При всяка консултация, на пациента, получаващ Ксенопалан, трябва да му се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитие на някаква инфекция. Особено внимание трябва да се обръща на грипоподобни оплаквания като повишена температура или възпалено гърло, и други белези на инфекция, които може да са показателни за неутропения. Пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат информирани, че в случай на поява на някой от тези симптоми, незабавно трябва да бъде определен броят на кръвните клетки. Препоръчително е лекарите, които предписват лекарството, да съхраняват списък с резултатите от всички кръвни изследвания на пациентите и да предприемат всички необходими мерки, за да предпазят тези пациенти от случайно повторно получаване на лекарството в бъдеще.

При пациенти с анамнеза за първични заболявания на костния мозък е възможно провеждане на лечение, само ако ползата надвишава риска. Преди започване на лечение с Ксенопалан, 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 лечение с Ксенопалан със съгласието на хематолог (вж. раздел „Пациенти с доброкачествена етническа неутропения (BEN)“).

Проследяване на ANC

В рамките на 10 дни преди започване на лечение с Ксенопалан трябва да се изследва диференциалната кръвна картина, за да е сигурно, че само пациенти с $\text{ANC} \geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) ще получават лекарството. След започване на лечението с Ксенопалан ANC трябва да се мониторира всяка седмица през първите 18 седмици и 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 ежесмесечно по време на лечението.

Мониторирането трябва да продължи по време на лечението, както е съобщено преди, и в продължение на 4 седмици след пълното преустановяване на Ксенопалан, или до възстановяване на хематологичните показатели (вж. по-долу “Нисък ANC”). При всяка консултация на пациента трябва да се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитие на някакъв вид инфекция, повишена температура, възпалено гърло или други грипоподобни симптоми.

При поява на някакви признаци на инфекция, трябва незабавно да се изследва диференциалната кръвна картина.



Ниски стойности на ANC

Ако по време на лечението с Ксенопалан ANC спадне между $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) и $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), хематологичните оценки трябва да се извършват поне два пъти седмично, докато ANC на пациента се стабилизира в диапазона $1000-1500/\text{mm}^3$ ($1,0-1,5 \times 10^9/\text{l}$), съответно, или повече. След стабилизиране и/или отзвучаване, ANC трябва да се изследва ежесечно по време на лечението.

Незабавното спиране на приема на Ксенопалан е задължително, ако ANC е под $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) по време на лечението с Ксенопалан.

Диференциалната кръвна картина след това трябва да се определя ежедневно и пациентите внимателно да се проследяват за поява на грипозни симптоми или други симптоми, предполагащи инфекция. Препоръчва се потвърждаване на стойностите на хематологичните показатели чрез провеждане на две кръвни изследвания в два последователни дни; приемът на Ксенопалан, обаче, трябва да се прекрати след първата кръвна картина.

След спиране на лечението с Ксенопалан се изисква хематологична оценка, докато не настъпва възстановяване на хематологичните показатели.

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

Брой на кръвните клетки		Необходимо действие
	ANC/ mm^3 (/l)	
	≥ 1500 ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Да се продължи лечението с Ксенопалан.
	1 000-1500 ($1,0 \times 10^9$ - $1,5 \times 10^9$)	Да се продължи лечението с Ксенопалан, да се вземат кръвни проби два пъти седмично, докато броят на кръвните клетки се стабилизира или увеличи, а след това ежесечно след стабилизиране и/или отзвучаване.
	$< 1\,000$ ($< 1,0 \times 10^9$)	Незабавно да се прекрати лечението с Ксенопалан, да се вземат кръвни проби ежедневно до отзвучаване на хематологичното отклонение, да се следи за инфекции. Лекарственият продукт да не се дава повторно на пациента.

Ако е преустановено приложението на Ксенопалан 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 $999/\text{mm}^3$ ($0,5-0,9 \times 10^9/\text{l}$), наблюдението трябва да се извършва два пъти седмично. Клозапин 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 Ксенопалан в зависимост от стойностите на ANC при пациенти с BEN

ANC/mm ³ (Л)	Необходимо действие
≥ 1000 (≥ 1,0x10 ⁹)	Продължаване на лечението с Ксенопалан
500—999 (0,5x10 ⁹ —0,9x10 ⁹)	Продължете лечението с Ксенопалан, вземайте кръвни проби два пъти седмично, докато броят на кръвните клетки се стабилизира или увеличи, а след това ежеседмично след стабилизиране и/или отзвучаване.
<500 (<0,5x10 ⁹)	Незабавно спрете лечението с Ксенопалан, вземайте кръвни проби ежедневно до отзвучаване на хематологичното отклонение, следете за инфекция. Не подновявайте лечението на пациента.

Прекратяване на лечението по хематологични причини

Пациентите, при които Ксенопалан е преустановен в резултат на дефицит на ANC (вижте по-горе), не трябва да бъдат повторно излагани на Ксенопалан.

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 на Ксенопалан 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 Ксенопалан между 18 седмици и 2 години или повече от 2 години с анамнеза за лека неутропения, която не е довела до прекъсване на лечението, или при пациенти, чието лечение е било прекъснато за повече от 3 дни, но по-малко от 4 седмици, ANC 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 Ксенопалан 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 Ксенопалан.



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

<u>Продължителност на лечението преди прекъсване</u>	<u>Епизоди на неутропения преди прекъсване</u>	<u>Продължителност на прекъсването</u>	<u>Препоръчително изследване на ANC</u>
≥ 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 монохидрат.

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит 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 само след понижаване броят на еозинофилите 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 $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

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 бъдат проследявани 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.

Сърдечно-съдови нарушения

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



дейност и/или дишането. Такива реакции е по-вероятно да възникнат при съвместна употреба с бензодиазепин или някое друго психотропно средство (вж. точка 4.5), и по време на първоначалното титриране във връзка с бързо увеличаване на дозата; в много редки случаи те биха могли да възникнат дори след първата доза. По тази причина пациентите, започващи лечение с клозапин изискват внимателно медицинско проследяване. Необходимо е мониториране на кръвното налягане в изправено или легнало положение през първите няколко седмици на лечението при пациенти с болест на Паркинсон.

Анализът на данните за безопасност показва, че употребата на клозапин е свързана с повишен риск от **миокардит**, предимно, но не единствено, през първите два месеца на лечението. Някои от случаите с миокардит са с фатален изход. Във връзка с употреба на клозапин се съобщава също за случаи на **перикардит/перикарден излив** и **кардиомиопатия**; 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 началото на 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, 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.

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

Инфаркт на миокарда

В допълнение, има докладвани постмаркетингови съобщения за инфаркт на миокарда, който може да бъде фатален. Трудно се оценява причинно-следствената връзка, тъй като в повечето случаи сериозните сърдечни заболявания са предшестваха терапията и поради наличието на приемливи алтернативни причини.

Удължаване на QT-интервала

Както и при другите антипсихотици, се препоръчва внимателно третиране на пациентите с известно сърдечно-съдово заболяване или с фамилна анамнеза за удължен QT-интервал.

Както и при другите антипсихотици, се изисква внимание когато Ксенопалан се предписва с лекарства, за които е известно че удължават QT-интервала.

Мозъчно-съдови нежелани реакции

При рандомизирани плацебо контролирани клинични проучвания при дементни случаи с някои атипични антипсихотици е установен приблизително трикратно повишен риск от мозъчно-съдови нежелани реакции. Механизмът за повишаването на риска е неизвестен. Наличието на повишен риск не може да се изключи за други антипсихотици или групи пациенти. Клозапин трябва да се използва внимателно при болни, при които е налице риск от мозъчен инсулт.

Риск от тромбоемболизъм

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

При лечение с антипсихотични лекарства са отбелязани случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Тъй като често при пациентите, третирани с антипсихотици са налице добавени фактори за ВТЕ, преди и по време на лечението с клозапин трябва да се определят всички потенциални рискови фактори за ВТЕ и да се вземат предпазни мерки.



Гърчове

Пациентите с анамнестични данни за епилепсия трябва да бъдат внимателно проследявани по време на лечението с клозапин, тъй като има съобщения за дозовозависими гърчове. В такива случаи дозата трябва да се намали (вж. точка 4.2) и при необходимост да се започне антиконвулсивна терапия.

Антихолинергични ефекти

Клозапин оказва антихолинергично действие, което може да доведе до нежелани реакции в организма. Препоръчва се внимателно проследяване за **уголемяване на простатата и тесногълна глаукома**. Вероятно поради антихолинергичните свойства клозапин е свързан с различни по степен нарушения на **чревната перисталтика**, от **констипация до чревна обструкция, фекално заклещване, паралитичен илеус и апендицит** (вж. точка 4.8). Рядко тези случаи имат фатален изход. Необходими са особени грижи при пациентите, които приемат едновременно други лекарства, за които е известно, че причиняват констипация (особено тези с антихолинергични свойства, като някои антипсихотици, антидепресанти и антипаркинсонови средства), имат анамнеза за заболяване на дебелото черво или хирургични намеси в долните етажи на корема, тъй като в тези случаи може да се обостри състоянието. Жизненоважно е констипацията да бъде диагностицирана и активно лекувана.

Повишена температура

По време на лечението с Ксенопалан при пациентите са възможни **преходни повишения на температурата** над 38°C, най-често през първите 3 седмици от лечението. Този фебрилитет обикновено е бенигнен. В някои случаи може да бъде свързан с повишаване или понижаване на ANC. Пациентите с фебрилитет трябва да бъдат внимателно преценявани, за да се изключи възможността за инфекция или развитие на агранулоцитоза. При наличие на висока температура трябва да се има предвид възможността за развитие на **злокачествен невролептичен синдром (NMS)**. Ако диагнозата NMS бъде потвърдена, приемът на Ксенопалан следва незабавно да се преустанови и да се приложат подходящи медицински мерки.

Метаболитни промени

Атипичните антипсихотици, включително клозапин, се свързват с метаболитни промени, които могат да повишат сърдечносъдовия/мозъчно-съдовия риск. Метаболитните промени могат да включват хипергликемия, дислипидемия и увеличаване на теглото. Всяко лекарство в групата на антипсихотиците има специфичен профил по отношение на метаболитните промени.

Хипергликемия

Рядко се съобщава за случаи на нарушен глюкозен толеранс и/или развитие, или влошаване на съществуващ захарен диабет по време на лечение с клозапин. Механизмът на тази евентуална връзка не е изяснен. Много рядко се наблюдават случаи на тежка хипогликемия с кетоацидоза или хиперосмоларна кома при пациентите без предхождаща анамнеза за хипергликемия, някои от които са фатални. Данните от проследяването показват, че спирането на клозапин води до отзвучаване на нарушения глюкозен толеранс, а повторното въвеждане на клозапин води до повторната му поява. При пациентите, при които активното медикаментозно лечение на хипергликемията е неуспешно, трябва да се има предвид спиране на лечението с клозапин.

Пациентите с установена диагноза захарен диабет, при които се започва терапия с атипични антипсихотици, трябва да се проследяват редовно за влошаване на глюкозния контрол. При пациентите с рискови фактори за захарен диабет (затлъстяване, фамилна анамнеза за захарен диабет), при които се започва терапия с атипични антипсихотици, трябва да се провеждат тестове за определяне на кръвната захар нагладно - в началото и периодически по време на лечението. При пациентите, развиващи симптоми на хипергликемия по време на лечението с атипични антипсихотици, трябва да се проведе тест за определяне на кръвната захар нагладно.

В някои случаи хипергликемията отзвучава след преустановяване на лечението с атипични антипсихотици, но при някои пациенти се налага продължаване на противодиабетната терапия, независимо от прекратяване на приема на подозираното лекарство. Когато медицинското



третиране на хипергликемията е неуспешно, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с клозапин.

Дислипидемия

При пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително клозапин, са наблюдавани нежелани промени в нивото на липидите. Препоръчват се клинично проследяване и първоначално и последващо периодично оценяване на липидните нива.

Увеличаване на теглото

При прилагането на атипични антипсихотици, включително клозапин, се наблюдава увеличаване на теглото. Препоръчва се клинично проследяване на теглото.

Ребаунд ефект, рекации на отнемане

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

Специални групи

Чернодробно увреждане

При пациенти със стабилни предхождащи чернодробни заболявания може да се провежда лечение с клозапин, но е необходимо провеждане на редовни изследвания на чернодробната функция. Изследвания на чернодробните показатели трябва да се извършват при пациенти, при които по време на лечението с клозапин се развиват симптоми на възможно **нарушение на чернодробната функция**, 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 клозапин.

Пациенти 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 възникне ортостатична хипотония, а има и съобщения за тахикардия, която може да е продължителна. Хората в старческа възраст, особено тези с нарушена сърдечносъдова функция, може да са по-податливи на тези ефекти.

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

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

Данните от две големи обзорни клинични изпитвания показват, че пациентите в старческа възраст с деменция, лекувани с антипсихотици, са с повишен риск от смърт в сравнение с тези, нелекувани с антипсихотици.

Клозапин не е разрешен за лечение на свързани с деменция нарушения в поведението.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания за едновременно приложение



Лекарствата, за които е известно, че притежават значителен потенциал да потиснат функцията на костния мозък, не трябва да се използват заедно с клозапин (вж. точка 4.3).

Антипсихотичните лекарствени продукти с удължено освобождаване (които имат миелосупресивен потенциал) не трябва да се използват заедно с клозапин, тъй като не могат да се елиминират бързо от организма, когато това се налага, напр. неутропения (вж. точка 4.3).

Не трябва да се употребява алкохол заедно с клозапин поради евентуално potenziране на седирането.

Предпазни мерки, включително коригиране на дозата

Клозапин може да усилва централните ефекти на депресантите на ЦНС, като наркотици, антихистамини и бензодиазепини. Препоръчва се особено внимание при започване на лечение с клозапин при пациенти, приемащи бензодиазепини или друго психотропно лекарство. При такива пациенти е възможно наличие на повишен риск от 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 може да се предотвратят с промяна на дозата.

Поради възможността за кумулиране на ефектите, особено важно е внимателно едновременно прилагане на лекарства, притежаващи антихолинергично, хипотензивно или потискащо дишането действие.

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

Едновременното прилагане на лекарства, за които е известно, че инхибират активността на някои цитохром Р450 изоензими, може да повиши нивата на клозапин и да се наложи намаляване на неговата доза, за да се предотвратят нежеланите реакции. Това е по-важно за инхибитори на CYP 1A2 като кофеин (вж. по-долу) и селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина флувоксамин и (по спорно) пароксетин. Някои от другите инхибитори на обратното захващане на серотонина, като флуоксетин и сертралин са CYP 2D6 инхибитори и в резултат на това са по-малко вероятни съществени фармакокинетични взаимодействия с клозапин. Също така, малко вероятни са, въпреки някои съобщения, фармакологични взаимодействия с инхибитори на CYP 3A4 като азолови антимикотици, симетидин, еритромицин и протеазни инхибитори. Тъй като плазмената концентрация на клозапин се повишава от приема на кофеин и се понижава с почти 50% след 5 дневен безкофеинов период, е възможно да се наложи промяна 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, което да доведе до увеличаване 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, което 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, напр. карбамазепин (да не се използва заедно с клозапин поради миелосупресивен потенциал), фенитоин и рифампицин. Известните индуктори на CYP 1A2 като омепазол биха могли да доведат до понижаване нивата на клозапин. Възможността за понижена ефективност на клозапин трябва да се има предвид, когато се използва в комбинация с тези лекарства.



Други

Едновременната употреба с литий или други действащи на ЦНС лекарства може да повиши риска от развитие на малигнен невролептичен синдром (МНС).

Съобщава се за редки, но тежки случаи на гърчове, включително начало на гърчове при пациенти без епилепсия и отделни случаи на делир, когато Ксенопалан е прилаган едновременно с валпроева киселина. Вероятно, тези ефекти възникват поради фармакодинамично взаимодействие, чийто механизъм не е изяснен.

Съпътстващото лечение с 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 Р450 изоензимите. Досега не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с трициклически антидепресанти, фенотиазини и антиаритмични лекарства тип I_c, за които е известно, че се свързват с цитохром Р450 2D6.

Както и при другите антипсихотици се изисква повишено внимание при предписване на клозапин с лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала или предизвикват 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	Коментари
Лекарства, потискащи костния мозък (напр. карбамазепин, хлорамфеникол, сулфонамиди (напр. котримоксазол), пиразолонови аналгетици (напр. фенилбутазон), пенициламин, цитотоксични средства и инжекционни антипсихотици с продължително действие)	Повишава се рискът и/или тежестта на потискането на костния мозък	Ксенопалан не трябва да се използва 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 едновременна 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 Ксенопалан към установената схема с бензодиазепини



Антихолинергични лекарства	Ксенопалан 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 средства	Ксенопалан може да потенцира хипотензивните ефекти на тези лекарства поради неговите симпатикомиметични антагонистични ефекти	Препоръчва се повишено внимание при съвместно използване на Ксенопалан с антихипертензивни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипотония, особено по време на периода на начално титриране на дозата
Алкохол, МАО-инхибитори, депресанти на ЦНС, включително наркотици 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 Ксенопалан се използва съвместно с други средства, действащи на ЦНС. Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможни допълнителни ефекти и предупредени да не шофират или работят с машини
Лекарства, които се свързват в значителна степен с плазмените протеини (напр. варфарин и дигоксин)	Ксенопалан може да причини повишаване на плазмените концентрации на тези лекарства поради изместването им от плазмените протеини	Пациентите трябва да бъдат мониторирани за поява на нежелани реакции, свързани с тези лекарства и, ако е необходимо, да се коригират дозите на свързващото се с протеините лекарство.
Фенитоин	Включването на фенитоин към терапевтичната схема с Ксенопалан може да причини понижение 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 малигнен невролептичен синдром (МНС)	Да се наблюдава за признаци и симптоми на МНС.
CYP1A2 индуктори (напр. омепразол)	При едновременно приложение е възможно понижаване нивата на клозапин.	Трябва да се има предвид потенциално намаляване на ефикасността на клозапин.
CYP1A2 инхибитори (напр. флувоксамин, кофеин, ципрофлоксацин)	При едновременно приложение е възможно повишаване нивата на клозапин.	Трябва да се има предвид възможността за увеличаване на нежелани реакции. Необходимо е също така внимателно преустановяване на употребата на едновременно приеманите CYP1A2 инхибитори, поради намаляване нивата на клозапин.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени клинични данни от употребата на клозапин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионално/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

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, респираторен дистрес или нарушение на храненето. Тези новородени трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Необходимо е повишено внимание при предписване на бременни жени.

Кърмене

Проучванията при животни предполагат, че клозапин се екскретира в кърмата и оказва влияние върху кърмачето; по тази причина, майките, приемащи клозапин не трябва да кърмят.

Жени с детероден потенциал

Възможно е възвръщане на редовната менструация в резултат на преминаване от лечение с други антипсихотици към терапия с клозапин. По тази причина трябва да се осигурят адекватни мерки за контрацепция при жени с детероден потенциал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради способността на клозапин да предизвиква седиране и да понижава прага на гърчовете, трябва да се избягват дейности като шофиране или работа с машини, особено в началните седмици на 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 знае 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, сърдечно-съдови ефекти и втрисане (вж. точка 4.4).

Най-честите нежелани реакции са сънливост/седация, замаяност, тахикардия, констипация и хиперсаливация.

Данните показват вариращ процент на пациенти, лекувани с клозапин, които са прекъснали участието в клиничните изпитвания поради нежелано събитие (от 7,1 до 15,6%), като са включени само тези, които логично могат да се свържат с клозапин. По-честите причини за прекъсване на участието в клиничните изпитвания са били левкопения, сънливост, замаяност (изключвайки вертиго) и психотично разстройство.



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 човекогодини при пациенти, лекувани с клозапин, спрямо 41 случая на 100 000 човекогодини 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.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Гранулоцитопенията и агранулоцитоза са риск, присъщ на лечението с Ксенопалан. Въпреки че обикновено агранулоцитозата е обратима при спиране на лечението, тя може да доведе до сепсис и да се окаже фатална. Тъй като се налага незабавно спиране на лекарството, 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 по-нататък	1,8

¹ По данни от регистъра на преживяемостта на Британската службата за мониториране на пациенти, лекувани с Clozaril (UK Clozaril 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 Clozaril (UK Clozaril 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 бързо 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, а за останалите антиконвулсивни лекарства трябва да се има предвид възможността за фармакокинетични взаимодействия. В редки случаи, пациентите лекувани с клозапин могат да 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 предсказва надеждно 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, третирани с клозапин.

Съдови нарушения

Съобщава се за редки случаи на тромбоемболизъм.

При употреба на антипсихотични средства се отбелязват случаи на венозен тромбоемболизъм, включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза – с неизвестна честота.



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много рядко възникват потискане или спиране на дишането, с 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.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Съобщава се за единични случаи на остър интерстициален нефрит, свързан с лечението с клозапин.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Има много редки съобщения за случаи на приапизъм.

Общи нарушения

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

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

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 ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ 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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: левкопения/понижен левкоцитен брой/неутропения, еозинофилия
левкоцитоза

Нечести: агранулоцитоза

Редки: анемия

Много редки: тромбоцитопения, тромбоцитемия

Нарушения на метаболизма и храненето:

Чести: наддаване на тегло

Редки: нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет

Много редки: кетоацидоза, хиперосмоларна кома, тежка хипергликемия,



хипетриглицеридемия, хиперхолестеролемия

Психични нарушения

Чести: дизартрия
Нечести: дисфемия
Редки: безпокойство, състояние на възбуда

Нарушения на нервната система

Много чести: сънливост/седиране, замаяност
Чести: замъглено зрение, главоболие, тремор, ригидност, акатизия, екстрапирамидни симптоми, припадъци/гърчове/миоклонуси
Нечести: малигнен невролептичен синдром
Редки: обърканост, делир
Много редки: тардивна дискинезия, obsесивно-компулсивни симптоми
С неизвестна честота: холинергичен синдром (след рязко отнемане)*, промени в ЕЕГ*

Нарушения на очите

Чести: замъглено виждане

Сърдечни нарушения

Много чести: тахикардия
Чести: ЕКГ промени
Редки: циркулаторен колапс, аритмии, миокардит, перикардит/перикарден излив
Много редки: кардиомиопатия, спиране на сърдечната дейност
С неизвестна честота: миокарден инфаркт (може да е фатален)*, болка в гръдния кош/ангина пекторис*

Съдови нарушения

Чести: хипертония, ортостатична хипотония, синкоп
Редки: тромбоемболизъм
С неизвестна честота: венозен тромбоемболизъм (включително белодробен емболизъм и дълбока венозна тромбоза)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

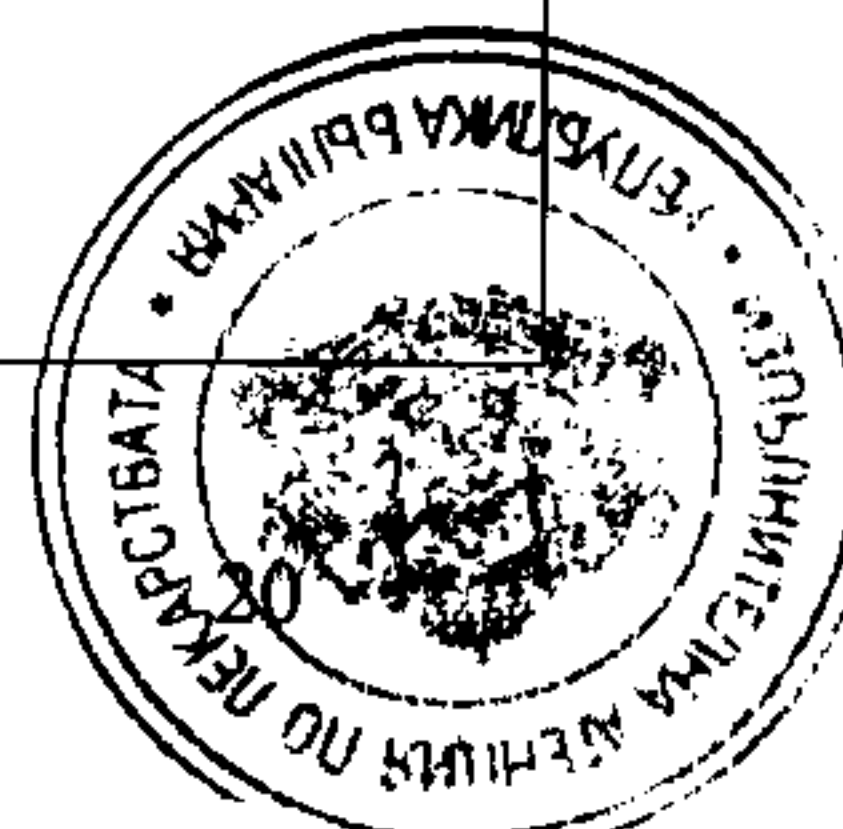
Редки: аспирация на приетата храна, пневмония и инфекции на долните дихателни пътища, които могат да бъдат фатални
Много редки: потискане/спиране на дишането
С неизвестна честота: назална конгестия*

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: запек, хиперсаливация
Чести: гадене, повръщане, безапетитие, сухота в устата
Редки: дисфагия
Много редки: уголемяване на паротидната жлеза, чревна обструкция/паралитичен илеус/фекална обструкция
С неизвестна честота: диария*, стомашен дискомфорт/киселини/диспепсия*, мегаколон, интестинален инфаркт, интестинална перфорация, апендицит*, **,***

Хепатобилиарни нарушения

Чести: повишени чернодробни ензими
Редки: хепатит, холестатична жълтеница, панкреатит
Много редки: фулминантна чернодробна цироза



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: кожни реакции

Мускулно-скелетни нарушения

С неизвестна честота: мускулна слабост*, мускулни спазми*, мускулна болка*

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Чести: инконтиненция на урината, ретенция на урината

Много редки: интерстициален нефрит

С неизвестна честота: бъбречна недостатъчност*

Бременност, пуерпериум и перинатални условия

С неизвестна честота: синдром на отнемане у новороденото (вж. точка 4.6)

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: приапизъм

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение

Чести: умора, фебрилитет, доброкачествена хипертермия, нарушено потоотделяне/регулация на температурата

Много редки: внезапна необяснима смърт

Изследвания

Редки: повишаване на СРК

*Нежелани лекарствени реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период чрез спонтанни съобщения и случаи, описани в литературата

** Някои случаи са били летални

*** Включително перфориран апендицит

Много рядко е наблюдавано удължаване на QT-интервала, което може да бъде свързано с Torsades De Pointes, въпреки че няма убедителна причинно-следствена връзка с употребата на това лекарство.

Съобщаване на подозирани лекарствени 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В случаите на остро преднамерено или случайно предозиране с клозапин, за които има информация за изхода, смъртността е около 12%. Повечето от случаите с фатален изход са свързани със сърдечна недостатъчност или пневмония поради аспирация и възникват 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, обаче, предимно при тези, които преди това не са приемали клозапин, приемът на дози от 400 mg е довел до животозастрашаващи коматозни състояния, а в един случай до смърт. При малки деца приемът на 50 до 200 mg е довел до дълбоко седиране или кома, която не е била фатална.



Признаци и симптоми

Сънливост, летаргия, арефлексия, кома, обърканост, халюцинации, ажитираност, делир, екстрапирамидни симптоми, хиперрефлексия, гърчове, хиперсаливация, мидриаза, замъглено зрение, термолабилност, хипотония, колапс, тахикардия, сърдечни аритмии; аспирационна пневмония, диспнея, потискане на дишането или дихателна недостатъчност.

Лечение

Няма специфични антидоти за Ксенопалан.

Стомашна промивка и/или прилагане на активен въглен в първите 6 часа след поглъщане на лекарството. Малко вероятно е перитонеалната диализа и хемодиализата да бъдат ефективни. Симптоматично лечение под непрекъснат сърдечен мониторинг, следене на дишането, контрол на електролитите и алкално-киселинното равновесие. При лечението на хипотонията трябва да се избягва употребата на епинефрин поради възможността от развитие на „обратен епинефринов ефект“.

Необходимо е непрекъснато медицинско наблюдение в продължение най-малко на 5 дни поради възможността от поява на по-късни реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотично средство (АТС код: N05A H02).

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Установено е, че клозапин е антипсихотично средство, което се различава от класическите антипсихотици. При фармакологични експерименти, съединението не предизвиква каталепсия или инхибиране на индуцираното от апоморфин или амфетамин стереотипно поведение. Притежава само слабо блокиращо действие върху допаминовите рецептори D1, D2, D3 и D5, но показва висок афинитет към D4 рецептора, в допълнение към мощните му 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, резистентни към друго медикаментозно лечение. В такива случаи е доказано, че клозапин е ефективен при облекчаване както на позитивните, така и на негативните шизофренни симптоми, главно при проведени краткосрочни проучвания. 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% 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 повишаване 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 90-95%, като нито скоростта, нито степента на абсорбцията се повлияват от храната. Клозапин е подложен на умерено превръщане 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 (обхват: 0,4 до 4,2 часа), а обемът на разпределение е 1,6 l/kg. Клозапин се свързва около 95% с плазмените протеини.

Биотрансформация

Клозапин се метаболизира почти напълно преди да се екскретира. От главните метаболити е установена активност единствено на диметилския метаболит. Фармакологичните му действия наподобяват тези на клозапина, но са значително по-слаби и с по-кратка продължителност.

Елиминиране

Елиминирането му е двуфазово със среден терминален полуживот от 12 часа (обхват: 6 до 26 часа). След единични дози от 75 mg средният терминален полуживот е 7,9 часа; той се повишава до 14,2 часа, когато се достигнат условия на равновесно състояние чрез приложение на дози от 75 mg дневно в продължение на поне 7 дни. В урината и изпражненията се откриват само следи от непроменено лекарство, като приблизително 50% от приложената доза се екскретира под формата на метаболити в урината и 30% в изпражненията.

Линейност/нелинейност

Повишаването на дозировките от 37,5 mg до 75 mg и 150 mg, давани два пъти дневно, при равновесно състояние води 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 хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал (за репродуктивната токсичност вижте точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид
Повидон
Талк
Царевично нишесте
Лактоза монохидрат
Прежелатинизирано нишесте



6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години.

Период за използване след първо отваряне на таблетките, опаковани в HDPE опаковка – 24 месеца при температура 25° C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30° C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Ксенопалан са опаковани в PVC/PVDC/алуминиеви блистери. Блистерите са опаковани в литографирани картонени опаковки, съдържащи 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100 и 300 таблетки.

Таблетките Ксенопалан се предлагат и в литографирани картонени опаковки, съдържащи 50 таблетки в перфориран едодозов блистер за болнична употреба - PVC/PVDC/Al блистер.

Таблетките Ксенопалан се предлагат и в HDPE опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 250, 300, 500, 1 000, 1 500 и 2 500 таблетки, с полипропиленова капачка със защита срещу отваряне от деца.

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

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1, 8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20130129

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

25.03.2013/28.03.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

февруари/2026

