

Уважаеми пациенти,

Моля прочетете внимателно тази листовка, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Този лекарствен продукт е предписан лечно за Вас. Не трябва да го препоръчвате на други хора, дори да имат същите оплаквания като Вашите. Ако имате допълнителни въпроси, обърнете се към Вашия лекуващ лекар или фармацевт.

Наименование на лекарствения продукт:

Clozapin HEXAL®  
/Клозапин ХЕКСАЛ®/



Кое е активното вещество?

1 таблетка съдържа 100 mg clozapine.

Какво друго съдържа Clozapin HEXAL®?

Натриево карбоксиметил-нишесте (тип А), микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, магнезиев стеарат, царевично нишесте, натриев лаурил сулфат, повидон К25, колоиден силициев двуокис.

Лекарствена форма и опаковка:

Таблетки – светло жълти, делими  
Оригинална опаковка, съдържаща 20, 50 и 100 таблетки.

Кой е отговорен за продажбата на Clozapin HEXAL®?

Hexal AG  
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Germany  
Tel.: 08024/908-0; Fax: 08024/908 1290

Кой е отговорен за производството на Clozapin HEXAL®?

Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1; D-39179 Barleben, Germany  
Tel.: 0049 39203 71-0; Fax: 0049 39203 71 777

Какво представлява Clozapin HEXAL®?

Clozapin HEXAL® е лекарствен продукт за лечение на определени психични заболявания (трицикличен невролептик).

За какво се използва Clozapin HEXAL®?

Clozapin HEXAL® се използва за лечение на болни от шизофрения, които не се повлияват от/или изпитват сериозни, нелечими нежелани реакции на нервната система към други невролептици, включително атипични невролептици. Clozapin HEXAL® се прилага за лечение на психични заболявания при пациенти с Паркинсонова болест при неефикасност на стандартна терапия.

Абсолютно е необходимо да се проследява кръвната картина на регулярни интервали, за да може рано да се диагностицира всяко нарушение на броя на кръвните клетки, тъй като могат да възникнат сериозни нежелани реакции.

Кога не трябва да приемате Clozapin HEXAL®?

Clozapin HEXAL® не трябва да се прилага:



- ако сте алергични към активната съставка и/или някоя от другите съставки на продукта
- ако не могат да Ви бъдат извършвани редовни кръвни изследвания
- ако в резултат на прием на клозапин или други лекарствени продукти са наблюдавани нарушения на кръвната картина (гранулоцитопения/агранулоцитоза) (изключение: понижение или липса на бели кръвни клетки след предшестваща химиотерапия)
- ако костно-мозъчната функция е нарушена
- ако имате епилепсия (припадъци), която не може да бъде контролирана
- при психози, причинени от алкохол или други токсични субстанции и от предозиране с лекарства; при загуба на съзнание, циркулаторен колапс или потискане на централната нервна система от всякакъв произход
- тежки заболявания на бъбреците или сърцето (като миокардит)
- активно чернодробно заболяване, придружено с гадене загуба на апетит или жълтеница, прогресивно чернодробно заболяване, чернодробна недостатъчност
- паралитичен илеус (чревна парализа)
- ако приемате едновременно лекарствени продукти, които потискат функцията на костния мозък и които могат да причинят понижение на броя на белите кръвни клетки (агранулоцитоза)
- ако приемате едновременно продължително действащи (депо) невротлептици

**Необходимо е повишено внимание при лечение с Clozapin HEXAL®:**

**Clozapin HEXAL® може да доведе до животозастрашаваща загуба на бели кръвни клетки (агранулоцитоза). Ако не се спазват следните предпазни мерки, могат да възникнат сериозни усложнения:**

- **Консултирайте се незабавно с Вашия лекар преди следващия прием на продукта, ако наблюдавате грипоподобни симптоми като повишена температура, болки в гърлото, стоматит и нарушено оздравяване на рани или други признаци на инфекция. Незабавно трябва да Ви се направи изследване на кръвната картина. Вашият лекар ще прецени дали да бъде продължено лечението с Clozapin HEXAL®.**
- **Преди започване на лечение ще Ви бъде направен пълен физически преглед и изследване на кръвната картина. Ако сте имали предишно сърдечно заболяване или ако са открити отклонения в сърдечната функция при физическия преглед, Вие трябва да бъдете насочен към специалист за допълнителни изследвания. Вашият лекар може да направи ЕКГ преди започване на лечението.**
- **Clozapin HEXAL® може да се прилага само при нормална кръвна картина.** Вашият лекар ще проведе следните кръвни тестове: 10 дни преди започване на лечението; веднъж седмично през първите 18 седмици от лечението, след това веднъж месечно до края на лечението; и 4 седмици след спиране на лечението.

Моля, стриктно да спазвате часовете за кръвни изследвания и незабавно да информирате Вашия лекуващ лекар, ако наблюдавате грипоподобни симптоми, както посочените по-горе.

- Ако броят на кръвните клетки спадне под определени стойности (еозинофилия, тромбоцитопения), Вашият лекар ще проведе допълнителни кръвни тестове и ако е необходимо приемът на лекарствения продукт трябва да бъде спрян.



- Ако приемът на Clozapin HEXAL® или друг продукт, съдържащ клозапин, е бил прекъснат поради понижен брой на белите кръвни клетки, Вие не трябва да приемате повторно Clozapin HEXAL®.

Моля, незабавно уведомете Вашия лекар, ако в миналото клозапин е довел до нарушение на кръвната картина и в резултат на това до спиране на терапията.

Незабавно трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако наблюдавате някои от следните симптоми, той/тя ще прецени какви мерки да предприеме: сърдечни оплаквания като ускорен пулс, сърцебиене или аритмия, особено през първите два месеца; болка в гърдите, затруднено дишане, грипоподобни симптоми. Тези симптоми могат да бъдат признак на възпаление на сърдечния мускул (миокардит) или друго заболяване на сърдечния мускул (кардиомиопатия). Ако се установят тези заболявания, незабавно трябва да се спре приемът на клозапин и да се консултирате с кардиолог. При тези случаи Вие не трябва да приемате повторно продукти, съдържащи клозапин.

По време на лечение с Clozapin HEXAL® може да се наблюдава понижаване на кръвното налягане при смяна на положението (ортостатична хипотония), с или без загуба на съзнание. Рядко са наблюдавани циркулаторен колапс и спиране на сърдечната и/или дихателна функция. Тези усложнения е вероятно да се наблюдават при едновременно приложение на бензодиазепини или други продукти, повлияващи психиката, или по време на първоначално повишаване на дозата и при рязко повишаване на дозата. Поради тази причина, Вашия лекар ще Ви наблюдава внимателно при започване на терапията. При пациенти с Паркинсонова болест е необходимо регулярно проследяване на кръвното налягане през първите седмици на лечението.

- Ако преди сте имали припадъци, Вашият лекар трябва да Ви наблюдава внимателно поради риск от поява на припадъци, в зависимост от дозата. Ако е необходимо Вашият лекар може да понижи дозата на клозапин и да започне лечение на припадъците.
- Ако се появят гадене, повръщане или загуба на апетит по време на лечение с Clozapin HEXAL®, това могат да бъдат признаци на нарушена чернодробна функция. В тези случаи, моля, незабавно уведомете Вашия лекар, който ще проведе необходимите тестове на чернодробната функция. Ако стойностите са повишени или се появи жълтеница, Вие не трябва да приемате клозапин. Лечението може да бъде продължено, само ако стойностите се възстановят в нормални граници. Ако сте имали предшествашо стабилизирано чернодробно заболяване, Вие можете да приемате продукта при регулярно проследяване функцията на черния дроб.
- Ако имате увеличена простатна жлеза и в случай на глаукома, трябва да уведомите Вашия лекар.
- Ако възникнат запек и запушване на червата, уведомете Вашия лекар, за да се започне адекватно лечение. Clozapin HEXAL® може да доведе до понижена двигателна активност на червата. Специално внимание е необходимо при едновременно приложение на други лекарства, които могат да причинят запек, при заболявания на дебелото черво или при предишна операция в долната част на корема.
- Тъй като Clozapin HEXAL® може да предизвика запушване на кръвоносните съдове поради образуване на тромби (тромбоемболизъм), трябва да се избягва обездвижване за по-дълъг период от време.



- По време на лечение с Clozapin HEXAL®, особено през първите 3 седмици, може да се наблюдава преходно повишаване на температурата над 38 °C. Тази температура обикновено е безобидна. Ако се появи треска, трябва да се консултирате с Вашия лекар.
- Рядко са наблюдавани случаи на повишени нива на кръвната захар и/или развитие или влошаване на захарен диабет. Много рядко са наблюдавани случаи на силно повишени нива на кръвната захар с кетоацидоза (нарушен метаболизъм) или хиперосмоларна кома (безсъзнание, в резултат на нарушен воден баланс). При повечето пациенти нивата на кръвната захар се нормализират след спиране на терапията с клозапин.
- Пациенти с първично нарушение на костно-мозъчната функция могат да бъдат лекувани с клозапин, само ако ползата надвишава потенциалния риск. Трябва да Ви бъде извършен пълен хематологичен преглед.
- Пациенти с понижен брой левкоцити, поради доброкачествена расова неутропения, трябва особено внимателно да бъдат наблюдавани и могат да бъдат лекувани само със съгласие на хематолог.

#### Съвет към диабетиците

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

#### **Забележка:**

Clozapin HEXAL® съдържа лактоза. Вие не трябва да приемате Clozapin HEXAL®, ако страдате от рядка наследствена галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

#### **Кои други продукти оказват влияние върху ефекта на Clozapin HEXAL® или могат да бъдат повлияни от продукта?**

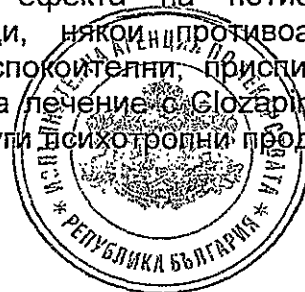
Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате други лекарствени продукти или сте приемали наскоро, дори и такива без лекарско предписание.

#### Противопоказани комбинации

Не трябва да приемате едновременно с клозапин лекарствени продукти, които могат да увредят функцията на костния мозък като карбамазепин (antiepileptичен продукт), хлорамфеникол и сулфонамиди като котримоксазол (антиинфекциозни продукти), някои противоболкови продукти (пиразолон, фенилбутазон), пенициламин и цитотоксични субстанции. Продължително действащи депо невролептици, увреждащи костно-мозъчната функция, не трябва да бъдат приемани едновременно с клозапин, тъй като при необходимост тези лекарства не могат да бъдат бързо изведени от организма, напр. при поява на неутропения.

#### Необходими са повишено внимание и предпазни мерки при следните комбинации

Clozapin HEXAL® може да засили ефектите на други централно действащи лекарства (напр. MAO-инхибитори), особено ефекта на потискане на централната нервна система напр. наркотици, някои противоалергични продукти (антихистамини) и бензодиазепини (успокоителни, приспивателни). Особено внимание е необходимо, ако се започва лечение с Clozapin HEXAL® при пациенти, приемащи бензодиазепини или други психотропни продукти, тъй



като съществува риск от циркулаторен колапс, който в редки случаи може да бъде сериозен и да доведе до спиране на сърдечната или дихателна дейност. Повишено внимание е необходимо при комбинации с антихолинергични продукти (прилагани напр. за лечение на повишено слюноотделяне), продукти за понижаване на кръвното налягане и продукти, потискащи дишането, поради възможно засилване на ефекта. Clozapin HEXAL® може да понижи или "обърне" ефекта на повишаване на кръвното налягане на адреналина и подобните на него субстанции.

Едновременното приложение на кофеин, флувоксамин и пароксетин могат да повишат концентрацията на Clozapin HEXAL® в кръвта, поради това дозата на клозапин трябва да бъде понижена, за да се избегнат нежелани лекарствени реакции.

Малко вероятни са взаимодействия при едновременно приложение на Clozapin HEXAL® с флуоксетин или сертралин.

Не се очаква взаимодействие с азолни антимикотици, циметидин, еритромицин и протеазни инхибитори, въпреки че са били съобщени отделни случаи.

Тъй като концентрацията на Clozapin HEXAL® в кръвта се повишава поради кофеин и може да бъде понижена с около 50% след 5 дена безкофеинов период, може да бъде необходимо коригиране дозата на Clozapin HEXAL®, ако има промяна в консумацията на кофеин-съдържащи напитки.

Ако пушенето на цигари бъде спряно рязко, концентрацията на клозапин в кръвта може да бъде повишена и това да доведе до засилване на нежеланите реакции.

Ефикасността на Clozapin HEXAL® може да бъде понижена при едновременно приложение с карбамазепин (не трябва да се прилага заедно с клозапин, поради възможно увреждане на костния мозък), фенитоин (продукт за лечение на припадъци) или рифампицин (продукт за лечение на туберкулоза).

Ако е наложително приложението на фенитоин, Вашият лекар трябва да Ви наблюдава внимателно за влошаване или повторна поява на психотичните симптоми.

Ако е необходимо дозите на варфарин (продукт, потискащ кръвосъсирването) и дигоксин (продукт за лечение на сърдечна недостатъчност) трябва да бъдат коригирани, тъй като клозапин може да повиши концентрациите на тези продукти в кръвта.

Необходимо е внимание при едновременно приложение на Clozapin HEXAL® и антихипертензивни продукти, особено в началото на лечението, тъй като ефекта на понижаване на кръвното налягане на тези продукти може да бъде засилен.

#### Други взаимодействия

При едновременно приложение на литий или други продукти, повлияващи централната нервна система, е засилен риска от поява на невролептичен малигнен синдром с животозастрашаващи загуба на съзнание и циркулаторни нарушения, висока температура и мускулна скованост.

При едновременно приложение на клозапин и валпроева киселина рядко са наблюдавани случаи на тежки епилептични припадъци, вкл. първа поява на припадъци при пациенти без епилепсия, и отделни случаи на делир.

Не са наблюдавани взаимодействия с трициклически антидепресанти, фенотиазини и антиаритмични продукти от клас 1C.



**Какви храни и напитки трябва да избягвате?**

Ако промените консумацията на кофеин-съдържащи напитки (кафе, кола), ефикасността на Clozapin HEXAL® може да бъде понижена или повишена, при което може да бъде необходимо да се промени дозировката на Clozapin HEXAL®. В този случай, моля информирайте Вашия лекар, който ще прецени каква да бъде дозировката.

Ако сте пушач и рязко спрете пушенето на цигари, нежеланите реакции на Clozapin HEXAL® могат да бъдат засилени.

Вие не трябва да приемате алкохол по време на лечение с Clozapin HEXAL®, тъй като клозапин и алкохол могат взаимно да засилят ефектите си.

**С какво трябва да се съобразяват децата и възрастните пациенти при приложение на Clozapin HEXAL®?**

Не е установена ефикасността и безопасността на Clozapin HEXAL® при деца под 16 години. Поради тази причина Clozapin HEXAL® не трябва да се прилага при деца.

Препоръчва се пациентите в напреднала възраст да започват лечението с пониска дозировка.

Пациентите в напреднала възраст могат да бъдат по-чувствителни на нарушения на сърдечно-съдовата система, като понижаване на кръвното налягане при смяна на положението и ускорен пулс за продължителен период от време, които могат да бъдат наблюдавани по време на лечението с Clozapin HEXAL®.

Пациентите в напреднала възраст могат да бъдат особено чувствителни към нежеланите реакции задръжка на урина и запек.

**Какви специални предпазни мерки трябва да се вземат при бременност и кърмене?**

Няма достатъчно опит при приложение на клозапин при бременни жени. Поради това Clozapin HEXAL® може да се прилага по време на бременност, само определени случаи след стриктна оценка от лекуващия лекар на съотношението полза/риск.

Клозапин се натрупва в майчиното мляко. Майки, приемащи клозапин, не трябва да кърмят, тъй като могат да се очакват нежелани реакции при кърмачето.

При преминаване от други невролептици към клозапин може да се нормализира менструалния цикъл. Поради това жени в детеродна възраст трябва да прилагат подходящи противозачатъчни мерки.

**С какво да се съобразявате при шофиране или при работа с машини или в несигурно положение (напр. изкачване по стълби)?**

Clozapin HEXAL® може да доведе до умора, особено през първите седмици от лечението, и рядко до припадъци. Способността за шофиране и работа с машини или в несигурно положение може да бъде нарушена.

Необходимо е внимание при едновременно приложение на други продукти, повлияващи централната нервна система.

При започване на лечението и при повишаване на дозата трябва да избягвате спорт и различни дейности, при които внезапната загуба на съзнание може да представлява риск за Вас или другите хора (напр. шофиране, плуване, катерене).



**Дозировка, начин и продължителност на приложение:**

**Лечението трябва да се провежда от опитен специалист в терапията на шизофрени психози.**

Дозата се определя индивидуално, като се прилага най-ниската терапевтично ефективна доза.

За улеснение при индивидуалното дозиране са на разположение Clozapin HEXAL® таблетки от 25 mg и 50 mg.

Ако няма друго предписание от лекаря, Clozapin HEXAL® се дозира по следния начин. Моля, спазвайте указанията за приложение, в противен случай Clozapin HEXAL® няма да действа правилно.

**В каква доза и колко често можете да приемате Clozapin HEXAL®?**

Неподатлива на лечение шизофрения

Началната доза е 12,5 mg клозапин един до два пъти дневно през първия ден, последвана от 25 mg или 50 mg клозапин на втория ден.

Ако се понася добре, дневната доза може да бъде повишена бавно с 25-50 mg клозапин, докато се достигне дневна доза от 3 таблетки (300 mg клозапин) в рамките на 2-3 седмици. След това, ако е необходимо, дневната доза може да бъде повишена с 1/2-1 таблетка (50-100 mg клозапин) през интервал от половин или за предпочитане цяла седмица.

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се лечението да започне с ниска доза от 12.5 mg клозапин като еднократна доза през първия ден. След това дозата може да се повишава максимално с 25 mg клозапин дневно.

Деца

Не е установена ефикасността и безопасността на Clozapin HEXAL® при деца под 16 години, поради тази причина Clozapin HEXAL® не трябва да се прилага при деца.

Терапевтични граници на дозата

При повечето пациенти може да се очаква антипсихотична ефикасност при дози от 2 до 4 1/2 таблетки (200-450 mg/ден), разделени в два приема. Общата дневна доза може да бъде разделена неравномерно, като по-голямата част да бъде приета вечер преди лягане.

Максимална доза

За достигане на оптимален терапевтичен ефект при някои пациенти може да бъдат необходими по-високи дневни дози - до 9 таблетки (900 mg клозапин), при повишаване с не повече от 100 mg клозапин дневно. Възможно е да бъдат засилени нежеланите реакции (припадъци) при дози над 4 1/2 таблетки (450 mg клозапин дневно).

Поддържаща доза

След достигане на максималната терапевтична доза много пациенти могат да бъдат подържани ефективно на по-ниски дози. Лечението трябва да продължи най-малко 6 месеца.

Ако дневната доза не надвишава 2 таблетки (200 mg клозапин), се препоръчва еднократно приложение вечер.



*Прекратяване на терапията*

При планирано спиране на терапията с клозапин се препоръчва постепенно понижаване на дозата за период от 1 до 2 седмици. Ако клозапин трябва да се прекъсне незабавно (напр. при левкопения), пациента трябва внимателно да бъде наблюдаван за повторна поява на психоза и симптоми на холинергичен ефект, като повишено изпотяване, главоболие, гадене, повръщане и диария.

*Възобновяване на терапията*

Ако са изминали повече от 2 дни от последния прием на клозапин, лечението трябва да бъде започнато с 12.5 mg клозапин веднъж или два пъти дневно през първия ден. Ако тази доза се понася добре, дозировката може да бъде повишена по-бързо до терапевтично ефективната доза, отколкото е препоръчително за начално лечение.

При пациенти, при които по време на първоначалното лечение са наблюдавани спиране на сърдечната или дихателна дейност, след което дозата успешно е била повишена до терапевтична дозировка, възобновяването на терапията трябва да се проведе с особено внимание.

*Преминаване от друг невролептик към клозапин*

Не се препоръчва комбиниране на клозапин с други невролептици. Препоръчва се първо да се спре лечението с другите невролептици чрез постепенно понижаване на дозата и след това да се започне терапия с клозапин.

Психози, възникващи в курса на лечение Паркинсонова болест, когато стандартното лечение е било неуспешно

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

Средната ефективна доза обикновено е между 25-37.5 mg клозапин дневно. В случай, че лечение за поне една седмица с доза от 1/2 таблетка (50 mg клозапин) не доведе до задоволителен резултат, дозата може да бъде повишавана внимателно с 12.5 mg клозапин/седмица.

*Максимална доза*

Само в отделни случаи може да се надвиши доза от 1/2 таблетка (50 mg клозапин), като максималната доза от 1 таблетка (100 mg клозапин) никога не трябва да се надвишава.

Повишаването на дозата трябва да се ограничи или спре, ако се наблюдават ортостатична хипотония, силна седация или смущение. През първите седмици от лечението трябва да се наблюдава кръвното налягане.

След пълно отшумяване на психотичните симптоми за повече от 2 седмици е възможно повишаване дозата на антипаркинсоновия продукт на базата на моторния статус. При повторна поява на психотичните симптоми, дозата на клозапин може да бъде повишена с 12.5 mg клозапин/седмица максимално до 1 таблетка дневно (100 mg клозапин), приложени в две разделни дози.





**Спиране на терапията**

Препоръчва се постепенно понижаване на дозата с по 12.5 mg клозапин за период от поне 1 седмица (за предпочитане две седмици).

Лечението трябва да бъде прекъснато незабавно, ако възникне неутропения или гранулоцитоза. В тези случаи е необходимо внимателно психиатрично наблюдение на пациентите, тъй като симптомите могат бързо да се появят отново.

**Кога и как можете да приемате Clozapin HEXAL®?**

Clozapin HEXAL® трябва да се приема с достатъчно количество течност.

**Какво трябва да предприемете, ако Clozapin HEXAL® е бил приет в много големи количества (преднамерено или неумишлено предозирание)?**

В случай на предполагаемо предозирание, незабавно информирайте Вашия лекар или бърза помощ, които ще предприемат необходимите мерки!

В зависимост от степента на предозирание, могат да се появят следните симптоми: сънливост, загуба на съзнание, липса на някои или всички рефлексии, кома, смущение, халюцинации, безпокойство, делир, нарушения в движенията (екстрапирамидни симптоми), засилени рефлексии, гърчове, повишено слюноотделяне, разширени зеници, замъглено виждане, повишена чувствителност към топлина, понижено кръвно налягане, колапс, ускорен пулс, аритмия, аспирационна пневмония, затруднено дишане и спиране на дишането. Поради риск от късни нежелани лекарствени реакции, е необходимо внимателно медицинско наблюдение в продължение на минимум 5 дни.

**Какво трябва да направите, ако сте приели по-малко от предписаната доза Clozapin HEXAL® или сте пропуснали приема на продукта?**

Не приемайте двойна доза, а продължете лечението с обичайната предписана доза.

**Какво трябва да знаете, ако сте прекъснали лечението или сте го прекратили преждевременно?**

Лечението може да бъде прекратено или дозата може да бъде променена само по преценка на лекуващия лекар. Задължително се обърнете към Вашия лекар преди да прекъснете или да завършите лечението по Ваша собствена инициатива.

**Какви нежелани реакции може да предизвика приложението на Clozapin HEXAL®?**

Като всички лекарствени продукти Clozapin HEXAL® може да предизвика нежелани реакции.

Нежеланите реакции се оценяват със следната честота:

Много чести:	повече от 1 на 10 лекувани пациенти
Чести:	по-малко от 1 на 10, но повече от 1 на 100 лекувани пациенти
Нечести:	по-малко от 1 на 100, но повече от 1 на 1000 лекувани пациенти
Редки:	по-малко от 1 на 1000, но повече от 1 на 10 000 лекувани пациенти
Много редки:	1 или по-малко на 10 000 лекувани пациенти, вкл. отделни случаи

Ако наблюдавате следните нежелани реакции или такива, които не са описани в тази листовка, незабавно информирайте Вашия лекар или фармацевт



Нарушения на кръвотворната и лимфна система

*Чести:* левкопения/понижен брой левкоцити/неутропения

*Нечести:* агранулоцитоза (загуба на бели кръвни клетки)

*Много редки:* тромбоцитопения (понижен брой тромбоцити)

Значителен риск при лечение с клозапин е нарушението на кръвната картина (гранулоцитопения и агранулоцитоза). Въпреки че агранулоцитоза, предизвикана от клозапин, отшумява след спиране на терапията, тя може да доведе до сепсис (инфекция на целия организъм) и смърт. Проследяването на броя на белите кръвни клетки (левкоцити) е задължително, тъй като незабавното спиране на лечението е необходимо, за да се избегне развитие на животозастрашаваща агранулоцитоза.

Нарушения на метаболизма и храненето

*Чести:* напълняване

*Редки:* нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет

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

Рядко са наблюдавани понижен глюкозен толеранс, и/или поява или влошаване на захарен диябет по време на лечение с клозапин. При пациенти, лекувани с клозапин и без хипергликемия в историята на заболяванията, са наблюдавани много редки случаи на тежка хипергликемия, която в някои случаи е довела до определено метаболитно нарушение (кетоацидоза) и безсъзнание, поради нарушен воден баланс (хиперосмоларна кома). При повечето пациенти глюкозните нива се нормализират след спиране на клозапин. В някои случаи при възобновяване на терапията повторно се е появила хипергликемията. Въпреки че повечето пациенти са имали рискови фактори за неинсулин-зависим захарен диабет, хипергликемия е наблюдавана и при пациенти без известни рискови фактори.

Нарушения на нервната система/психиатрични нарушения

*Много чести:* сънливост/седация, световъртеж

*Чести:* замъглено виждане, главоболие, треперене, вкоченяване, акатизия, екстрапирамидни симптоми, припадъци/гърчове, миоклонични гърчове

*Редки:* късна дискинезия

Клозапин може да доведе до промени в ЕЕГ и зависимо от дозата повишаване на епилептичните припадъци. Възможно е да бъдат наблюдавани миоклонични гърчове (внезапни, краткотрайни мускулни гърчове) или генерализирани гърчове. Честотата на тези симптоми се увеличава при рязко повишаване на дозата и при пациенти с предшестваща епилепсия. В тези случаи дозата трябва да бъде понижена и може да бъде започнато лечение с антиепилептични продукти (антиконвулсанти).

Карбамазепин не трябва да се прилага, поради увреждащия ефект върху костния мозък. При другите антиконвулсанти трябва да се обмислят възможните взаимодействия.

Много рядко са наблюдавани моторни нарушения (късна дискинезия) при пациенти с предшестващо лечение с други невролептици. Късна дискинезия, възникнала при прием на други невролептици, се е подобрила при лечение с клозапин.

Сърдечни нарушения

*Много чести:* тахикардия (учестен пулс)



*Чести:* нарушения в ЕКГ

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

*Много редки:* кардиомиопатия, сърдечен арест

Особено през първите седмици от лечението могат да се наблюдават учестен пулс (тахикардия) и рязко понижаване на кръвното налягане при смяна от легнало в изправено положение (ортостатична хипотония) с или без безсъзнание. Честотата и тежестта, с която се наблюдава хипотонията, зависят от повишаването на дозата. При прием на клозапин е бил съобщен циркулаторен колапс, в резултат на тежка хипотония, особено при рязко повишаване на дозата, и с възможни тежки последствия като спиране на сърдечната или дихателна функция.

При малък процент от пациентите, лекувани с клозапин, са наблюдавани отклонения в ЕКГ. Тези промени обикновено се нормализират след спиране приема на продукта. Клиничното значение на тези промени не е изяснено. Трябва да се има предвид, че такива отклонения са наблюдавани и при пациенти с миокардит.

Наблюдавани са отделни случаи на сърдечна аритмия, перикардит (възпаление на сърдечния сак), перикарден излив и възпаление на сърдечния мускул (миокардит), някои от които фатални. В повечето случаи миокардит се е появил през първите 2 месеца след започване на лечението с клозапин. Заболявания на сърдечния мускул (кардиомиопатия) са се появили по-късно в хода на лечението. Пациенти с миокардит и кардиомиопатия, причинени от клозапин, не трябва да бъдат повторно лекувани с продукта.

Има съобщена еозинофилия при някои случаи с миокардит (около 14%) и перикардит/перикарден излив.

Признаци и симптоми на миокардит са: ускорен сърдечен ритъм, който не отшумява в покой (тахикардия в покой), сърцебиене, неравномерен сърдечен ритъм (аритмия), болка в областта на гръдния кош и други признаци на сърдечна недостатъчност като умора, затруднено дишане, задух или други признаци, подобни при инфаркт на миокарда. Възможно е да се наблюдават грипopodobни симптоми.

#### Съдови нарушения

*Чести:* хипертония, ортостатична хипотония, синкоп

*Редки:* тромбоемболизъм (запушване на кръвоносните съдове с тромб)

Напълняването и умората, която се наблюдава при клозапин (седация), могат да повишат риска от тромбоемболизъм. Поради това, трябва да се избягват обездвижване (липса на упражнения) при пациенти, които са продължително време на легло.

#### Гастро-интестинални нарушения

*Много чести:* запек, повишено слюноотделяне

*Чести:* гадене, повръщане, загуба на апетит, сухота в устата

*Редки:* затруднено преглъщане (дисфагия)

*Много редки:* увеличаване на околоушните жлези, затруднен чревен пасаж, задържане на фекалии, паралитичен илеус

Вегетативните реакции като повишено слюноотделяне (предимно нощем), сухота в устата, нарушено изпотяване и нарушена акomodация най-често отшумяват в хода на лечението, но в някои случаи остават за по-продължителен период от време (особено нощното слюноотделяне).



Нарушения на черен дроб и жлъчка

*Чести:* повишени чернодробни ензими

*Редки:* хепатит, жълтеница, поради задържане на жлъчка (холестатичен иктер), остро възпаление на панкреаса (панкреатит)

*Много редки:* фулминантна чернодробна некроза

В случай на жълтеница клозапин трябва да бъде спрян. Пациенти с предварително съществуващо контролирано чернодробно заболяване могат да приемат клозапин. В тези случаи чернодробната функция трябва да бъде проследявана през регулярни интервали от време.

Нарушена бъбречна функция

*Чести:* отделяне на големи количества урина, задържане на урина

*Много редки:* възпаление на бъбреците (интерстициален нефрит)

Полови органи

*Много редки:* болезнена и продължителна ерекция (приапизъм)

Кожа и подкожни тъкани

*Много редки:* кожни реакции

Общи нарушения

*Чести:* умора, треска, доброкачествена хипертермия (прегряване), нарушено изпотяване/температурна регулация

*Нечести:* невролептичен малигнен синдром (дори при едновременно приложение на клозапин и литий или други продукти, повлияващи централната нервна система)

*Много редки:* неочаквана смърт

По време на лечение с клозапин, предимно през първите 3 седмици от лечението, може да се наблюдава преходно покачване на температурата над 38 °C, което обикновено е доброкачествено. Понякога може да е свързано с повишаване или понижаване броя на левкоцитите. Тази повишена температура не трябва да се лекува с антипиретици, които могат да увредят кръвните клетки, като метамизол. При продължително лечение тези симптоми отшумяват.

При висока температура и подозрения за инфекция се препоръчва антибиотично лечение. Трябва да се обмисли възможността от животозастрашаващо състояние (невролептичен малигнен синдром) с висока температура, мускулна скованост и вегетативни нарушения (тахикардия, хипертония, безсъзнание). Клозапин трябва да се прекъсне в случай на увреждане на органи, напр. сърце, черен дроб, бъбреци.

Лабораторни тестове

*Редки:* повишени стойности на креатининфосфокиназа

**Какви мерки трябва да бъдат взети във връзка с нежеланите лекарствени реакции?**

Моля информирайте незабавно Вашия лекар при появата на нежелани лекарствени реакции. Само той може да прецени дали е необходимо специфично лечение. Моля консултирайте се с Вашия лекар дали дозата на Clozapin HEXAL® трябва да се намали или терапията да се прекрати, поради нежеланите лекарствени реакции.



**Инструкции за съхранение:**

Срокът на годност на лекарството е напечатан върху опаковката. Да не се употребява след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката.

**Как трябва да се съхранява Clozapin HEXAL®?**

Да се съхранява на недостъпни за деца места!

**Дата на последната редакция на листовката:**

Февруари 2004

