ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. №
Разрешение №
BG/MA/MP - 73292 04-11-2026
Одобрение №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА 20130105

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

- **с шизофрения, които не реагират на или не понасят лечение с антипсихотични средства, или пациенти с психози при Паркинсонова болест, когато другите терапевтични стратегии са били неефективни (вж. точка 4.1).**
- **които първоначално имат нормали стойности на неутрофилите (абсолютен брой на неутрофилите; ANC) ≥1500/mm^3 (1,5x10^9/l) в общата популация и ≥1000/mm^3(1,0x10^9/l) при пациенти с потвърдена доброкачествена етническа неутропения (BEN), и**
- **при които може да се определя редовно абсолютният брой на неутрофилите (ANC) както следва: всяка седмица през първите 18 седмици от терапията, след това ежемесечно 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 ежемесечно 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 лекарството, трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност. При всяка консултация на пациента, приемащ Ексклоза, трябва да се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитие на някакъв вид инфекция. Особено внимание следва да се обръща на грипоподобните оплаквания като висока температура или възпалено гърло, и на други белези на инфекция, която може да бъде показателна за неутропения (вж. точка 4.4).

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

<u>Миокардит</u>
Клозапин е свързан с повишен риск от миокардит, който в редки случаи е бил с летален изход. Повишеният риск от миокардит е най-голям през първите 2 месеца от лечението. Рядко се съобщават и случаи на фатална кардиомиопатия (вж. точка 4.4)..

Миокардит или кардиомиопатия трябва да се очаква при пациенти, които изпитват персистираща тахикардия в състояние на покой, особено през първите 2 месеца от лечението, и/или палпитации, аритмии, болки в гърдите, както и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея), или симптоми, подобни на тези при инфаркт на миокарда (вж. точка 4.4).

При съмнение за миокардит или кардиомиопатия лечението с Ексклоза трябва веднага да се прекрати и пациентът да бъде насочен към кардиолог (вж. точка 4.4).

Пациенти, получили клозапин-индуциран миокардит или кардиомиопатия не трябва повече да бъдат лекувани с клозапин (вж. точки 4.3 и 4.4.).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ексклоза 100 mg таблетки
Excloza 100 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg клозапин (clozapine).

Помощни вещества с известно действие
Всяка таблетка от 100 mg съдържа 192 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

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

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на терапевтично резистентна шизофрения
Ексклоза е показан при пациенти с резистентна на лечение шизофрения и при пациенти с шизофрения, които имат тежки, неповлияващи се неврологични нежелани реакции към други антипсихотични средства, включително атипични антипсихотици.

Резистентност към лечение се дефинира като липса на задоволително клинично подобрение, независимо от прилагането на подходящи дози от най-малко две различни антипсихотични средства, включително атипичен антипсихотик, предписан за достатъчно продължителен период от време.

Психоза при болест на Паркинсон
Ексклоза е показан също при психотични нарушения, възникващи в хода на болестта на Паркинсон в случаите, когато стандартното лечение е било неефективно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Дозировката трябва да бъде определена индивидуално. Трябва да се прилага най-ниската ефективна доза при всеки пациент. Внимателно третиране и схема на дозиране са необходими за минимизиране на рисковете от хипотония, гърчове и седация.

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Преминаване от предхождаща терапия с антипсихотик към терапия с Ексклоза
Обикновено се препоръчва Ексклоза да не се използва в комбинация с други антипсихотици. Когато трябва да се започне терапия с Ексклоза при пациенти, подложени на перорално лечение с антипсихотични лекарства се препоръчва първо да се прекрати приема на другите антипсихотици чрез постепенно намаляване на дозата.

Препоръчват се следните дози:

Пациенти с резистентна на лечение шизофрения

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

Терапевтичен обхват на дозата
При повечето пациенти антипсихотичната ефикасност може да се очаква при доза от 200 до 450 mg/дневно, разделена в два приема. Общата дневна доза може да не бъде разделена на равни части, като по-голямата част се приема преди лягане.

Максимална доза
За да се постигне максимален терапевтичен ефект, малък брой пациенти могат да изискват по-високи дози. В този случай се допуска разумно повишаване на дозата (т.е. не повече от 100 mg) до 900 mg/ден. Трябва да се има предвид вероятността от увеличаване на нежеланите реакции (особено гърчове), възникващи при дози над 450 mg/ден.

Поддържаща доза
След постигане на максимален терапевтичен ефект много пациенти могат да останат на ефективна поддържаща терапия с по-ниски дози. Препоръчва се внимателно титриране за понижаване на дозата. Лечението трябва да се продължи най-малко 6 месеца. Ако дневната доза не превишава 200 mg може да бъде подходящо еднократното дневно приложение вечер.

Прекратяване на терапията
В случай на планирано прекратяване на терапията с Ексклоза се препоръчва постепенно намаляване на дозата за период от 1 до 2 седмици. Ако е необходимо внезапно прекъсване на приема на лекарството пациентът трябва да се наблюдава внимателно за възникване на симптоми на отнемането (вж. точка 4.4).

Повторно започване на терапията
При пациенти, при които интервалът от последния прием на Ексклоза е повече от 2 дни, лечението трябва да се възобнови с доза от 12,5 mg, дадена еднократно или двукратно през първия ден. Ако тази доза се понася добре, тя може да бъде титрирана до терапевтично ниво по-бързо, отколкото се препоръчва при започване на лечението. Въпреки това, при всеки пациент, който вече е изпитал респираторен или сърдечен арест с началната доза (вж. точка 4.4), но след това дозата е била успешно титрирана до терапевтичната, повторно титриране на дозата трябва да се извършва изключително внимателно.

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

Начална терапия
Началната доза не трябва да надвишава 12,5 mg/дневно, приемана вечер. Последващите повишения на дозата трябва да бъдат със стъпки от 12,5 mg с максимум две повишения седмично до максимална доза от 50 mg, която не може да бъде достигната преди края на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

втората седмица. За предпочитане е цялото количество за деня да се прилага като еднократна доза вечер.

Терапевтичен обхват на дозата
Средната ефективна доза обикновено е между 25 и 37,5 mg/ден. В случай, че лечение с доза от 50 mg, продължило поне една седмица не даде задоволителен терапевтичен отговор, дозировката може внимателно да се повиши със стъпки от 12,5 mg/седмица.

Максимална доза
Дозата от 50 mg/ден трябва да бъде надвишавана само в изключителни случаи, а максималната доза от 100 mg/ден не трябва никога да бъде надвишавана.

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

Поддържаща доза
Когато е налице пълна ремисия на психотичните симптоми за поне 2 седмици е възможно повишаване на дозите на антипаркинсоновите лекарства, ако е показано въз основа на моторния статус. Ако този подход води до повторна поява на психотичните симптоми, дозата Ексклоза може да се повиши постепенно със стъпки от 12,5 mg/седмица до максимум 100 mg/ден, приемани в една или две отделни дози (виж по-горе).

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

Лечението трябва да се прекрати незабавно в случай на неутропения или агранулоцитоза (вж. точка 4.4). В този случай от съществено значение е внимателното наблюдение на психичното състояние на пациента, тъй като симптомите могат бързо да рецидивират.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане
При пациенти с чернодробно увреждане Ексклоза трябва да се прилага с повишено внимание заедно с редовно проследяване на чернодробните функции. (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Педиатрични изследвания не са провеждани. Безопасността и ефикасността при деца и подрастващи под 16 години не е установена. Не трябва да се използва в тази група преди да са налични допълнителни данни.

Пациенти на възраст на и над 60 години
Препоръчва се започване на лечението в особено ниска доза (12.5 mg еднократно първия ден) с последващи повишения на дозата, ограничени до 25 mg на ден.

Начин на приложение
Ексклоза таблетки са предназначени за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, които не могат да бъдат подложени на редовни кръвни изследвания.
- Анамнеза за токсична или идиосинкразна гранулоцитопения/агранулоцитоза (с изключение на гранулоцитопения/агранулоцитоза от предхождаща химиотерапия).

- Лечението с Ексклоза не трябва да бъде започвано едновременно с лекарства, кото имат известен значителен потенциал да предизвикат агранулоцитоза; не се препоръчва едновременната употреба на депо антипсихотици.
- Анамнеза за клозапин-индуцирана агранулоцитоза.
- Нарушена функция на костния мозък.
- Неконтролирана епилепсия.
- Алкохолна и друга токсична психоза, лекарствена интоксикация, коматозни състояния.
- Циркулаторен колапс и/или потискане на ЦНС по причини от всякакъв характер.
- Тежки бъбречни или сърдечни заболявания (напр. миокардит).
- Активно чернодробно заболяване, свързано с гадене, анорексия или жълтеница; прогресивно заболяване на черния дроб, чернодробна недостатъчност.
- Паралитичен илеус.
- Лечението с ЕКСКЛОЗА не трябва да се започва едновременно с лекарства, за които е известно, че имат значителен потенциал да причиняват агранулоцитоза. Не се препоръчва едновременната употреба на антипсихотици с удължено освобождаване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Агранулоцитоза

Ексклоза може да предизвика агранулоцитоза. Честотата на агранулоцитозата и смъртността сред развилите агранулоцитоза са намалели значително след въвеждане на проследяването на броя левкоцити и абсолютния брой неутрофили ANC. Следните предпазни мерки са задължителни и трябва да се извършват в съответствие с официалните препоръки.

Поради рисковете, свързани с употребата на Ексклоза, неговото приложение е ограничено до пациенти, които имат показания за лечение, посочени в точка 4.1, и

- които имат първоначално нормални стойности на неутрофилите (абсолютен брой на неутрофилите; ANC) $\geq 1500/mm^3(1,5x10^9/l)$ в общата популация и $\geq 1000/mm^3(1,0x10^9/l)$ при пациенти с потвърдена доброкачествена етническа неутропения (BEN), и
  - при които може да се извършва редовно определяне на ANC може да се извършва 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.

Ексклоза трябва да се прилага под строг медицински контрол в съответствие с официалните препоръки.

Преди започване на лечението с клозапин на пациентите трябва да се направи кръвен тест (вж. "агранулоцитоза"), да се снеме анамнеза и да се проведе физикален преглед. Пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване или абнормни сърдечни показатели, установени при физикалния преглед трябва да бъдат насочени към специалист за допълнителни изследвания, които могат да включват ЕКГ и пациентите трябва да бъдат лекувани, само ако очакваните ползи явно превишават рисковете (вж. точка 4.3). Лекуващият лекар трябва да обмисли извършването на ЕКГ преди лечението.

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

Преди започване на лечението лекарите трябва да гарантират, доколкото това им е известно, че пациентът не е претърпял преди това нежелана хематологична реакция към клозапин, която е наложила неговото прекъсване. Лекарственият продукт не трябва да се предписва за периоди по-дълги от интервала между изследването на две кръвни картини.

Приемът на Ексклоза трябва незабавно да се прекъсне по всяко време на лечението, ако ANC е по-малък от 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l) в който и да е момент от лечението с Ексклоза. Пациентите, при които лечението с Ексклоза е преустановено в резултат на ниска стойност на ANC, не трябва да приемат повторно Ексклоза.

При всяка консултация на пациента, получаващ Ексклоза трябва да се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитие на каквато и да е инфекция. Особено внимание следва да се обръща на грипоподобните оплаквания като висока температура или болки в гърлото, както и на други симптоми на инфекция, която може да бъде индикация за неутропения. Пациентите и полагащите за тях грижи трябва да бъдат информирани, че в случай на някой от тези симптоми те трябва незабавно да извършат изследване на кръвна картина. Препоръчва се лекарите, предписващи лекарството да пазят досие с резултатите от кръвните изследвания на всички пациенти и да предприемат необходимите мерки за предпазване тези пациенти случайно да получат лекарството в бъдеще.

Пациентите с анамнеза за първични заболявания на костния мозък могат да бъдат лекувани, само ако ползата превишава риска. Те трябва да бъдат прегледани внимателно от хематолог преди започване на лечението с Ексклоза.

На пациентите с доброкачествена етническа неутропения (доброкачествена етническа неутропения, BEN) трябва да се обърне специално внимание и те могат да започнат лечение с Ексклоза единствено със съгласието на хематолог. (вж. раздел „Пациенти с доброкачествена етническа неутропения (BEN)“).

<u>Проследяване на абсолютния брой неутрофили (ANC)</u>
Диференциалната кръвна картина трябва да се следят в рамките на 10 дни преди започване на лечение с Ексклоза, за да се гарантира, че само пациенти с ANC ≥ 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) ще получат лекарството. След започване на лечението с Ексклоза ANC трябва да се проследява всяка седмица през първите 18 седмици, а 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 ежемесечно по време на лечението.

Наблюдението трябва да продължи през целия курс на лечението както е съобщено преди, и 4 седмици след пълното спиране на приема на Ексклоза или до възстановяване на хематологичните показатели (вж. по-долу „Намален брой ANC“). При всяка консултация на пациента трябва да се напомня незабавно да се свърже с лекуващия лекар, ако се развие някакъв вид инфекция, повишена температура, възпалено гърло или други грипоподобни симптоми.

Ако се появят симптоми или признаци на инфекция, незабавно трябва да се направи диференциална кръвна картина.

<u>Ниски стойности на ANC</u>
Ако по време на лечение с Ексклоза настъпи понижение на ANC между 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) и 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l), следва да се извършват кръвни изследвания най-малко два пъти седмично, докато ANC на пациента се стабилизират съответно в границите 1000-1500/mm^3 (1,0-1,5 x 10^9/l) или над тях. След стабилизиране и/или отзвучаване, ANC трябва да се изследва ежемесечно по време на лечението.

Приемът на Ексклоза трябва незабавно да се прекъсне по време на лечението, ако броят на ANC е под 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l). Диференциалната кръвна картина след това трябва да бъде изследвана ежедневно и пациентите да бъдат внимателно наблюдавани за грипоподобни симптоми или други симптоми, предполагащи инфекция. Препоръчва се потвърждение на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

стойностите на хематологичните показатели чрез провеждане на две кръвни изследвания в два последователни дни. Въпреки това приемът на Ексклоза трябва да се спре след първата кръвна картина.

След спиране на лечението с Ексклоза се изисква оценка на хематологичните показатели до настъпване на тяхното възстановяване.

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

Брой кръвни клетки	***Необходими действия***
ANC/mm^3 (/l)	
≥ 1500 (≥ 1,5 x 10^9)	Да се продължи лечението с Ексклоза.
Между ≥ 1000 и < 1500 (≥ 1,0 x 10^9 и < 1,5 x 10^9)	Да се продължи лечението с Ексклоза, да се вземат кръвни проби два пъти седмично до стабилизиране или повишаване броя на кръвните клетки, а след това ежемесечно след стабилизиране и/или отзвучаване.
< 1000 (< 1,0 x 10^9)	Незабавно да се прекрати лечението с Ексклоза, да се вземат кръвни проби всеки ден до отшумяване на хематологичните отклонения, да се следи за инфекции. Да не се подновява лечението.

Ако след спирането на Ексклоза ANC достигне стойности под 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l), лечението на това състояние 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 ANC ≥ 1000/mm^3 (1,0 × 10^9/l). Ако ANC е между 500 и 999/mm^3 (0,5–0,9×10^9/l), наблюдението трябва да се извършва два пъти седмично. Клозапинът следва да бъде преустановен, ако ANC спадне под 500/mm^3 (0,5 × 10^9 /l).

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

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

<u>Прекъсване на лечението поради хематологични причини</u>
Пациентите, при които лечението с Ексклоза е преустановен в резултат на дефицит на (виж по-горе) не трябва да приемат повторно Ексклоза.

Препоръчва се лекарите, предписващи лекарството да пазят досие с резултатите от кръвните изследвания на всички пациенти и да предприемат необходимите мерки за предпазване на тези пациенти случайно да получат лекарството. В случай на пълно прекратяване на лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани ежеседмично в продължение на 4 седмици.

<u>Прекъсване на лечението поради други причини</u>
Пациентите, които са получавали Ексклоза в продължение на повече от две години без да имат анамнеза за неутропения и лечението им е било 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 Ексклоза 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 ежеседмично за още 6 седмици. Ако хематологичните показатели са нормални мониторирането може да се извършва отново на интервали не по-дълги от 4 седмици. Ако лечението с Ексклоза е било прекъснато за 4 или повече седмици е необходимо ежеседмично мониториране през следващите 18 седмици от лечението и дозата трябва да бъде повторно титрирана (вж. точка 4.2). 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 Ексклоза.

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

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

Други предпазни мерки
Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.
Пациенти с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Еозинофилия
В случай на еозинофилия се препоръчва спиране на Ексклоза, ако броят на еозинофилите се повиши над 3000/mm^3 (3,0 x 10^9/l), лечението трябва да бъде подновено само след като броят на еозинофилите спадне под 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l).

Тромбоцитопения
В случай на **тромбоцитопения** се препоръчва спиране на лечението с Ексклоза, ако броят на тромбоцитите спадне под 50 000/mm^3 (50 x 10^9/l).

Сърдечно-съдови нарушения
По време на лечението с Ексклоза може да възникне **ортостатична хипотония** със или без синкоп. В редки случаи колапсът може да бъде тежък и съпроводен от спиране на сърдечната дейност и/или дишането. По-вероятно е такива реакции да възникнат при едновременна употреба с бензодиазепин или друг психотропен агент (вж. точка 4.5) и по време на първоначалното титриране във връзка с бързо повишаване на дозата. В много редки случаи те могат да възникнат още след първата доза. Затова пациентите, които започват лечение с Ексклоза изискват внимателно медицинско наблюдение. При пациенти с болест на Паркинсон е необходимо мониториране на кръвното налягане в изправено и легнало положение през първите седмици от лечението.
Анализът на базите данни за безопасността показва, че приложението на клозапин е свързано с повишен риск от миокардит, особено по време, но не се ограничава до, първите два месеца от

лечението. Някои от случаите на миокардит са били с летален изход. Съобщават се също случаи на **перикардит/перикарден излив** и **кардиомиопатия** във връзка с употреба на клозапин. Сред тези доклади има и случаи на фатален изход. Миокардит или кардиомиопатия трябва да се очаква при пациенти, които изпитват персистираща тахикардия в състояние на покой, особено през първите 2 месеца от лечението и/или палпитации, аритмии, болки в гърдите, както и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, подобни на тези при инфаркт на миокарда. Други симптоми, които могат да присъстват в допълнение към горепосочените са грипоподобните симптоми. При съмнение за миокардит или кардиомиопатия лечението с Ексклоза трябва веднага да се прекрати и пациента да бъде насочен към кардиолог.

При пациенти, при които е диагностицирана кардиомиопатия по време на лечението с Ексклоза, има вероятност да се развие инсуфициенция на митралната клапа. Митрална клапна инсуфициенция е докладвана в случаи на кардиомиопатия, свързани с лечението с клозапин. Тези случаи на митрална клапна инсуфициенция са отчетени като лека или умерена митрална регургитация при провеждане на двумерна ехокардиография (2DEcho) (вж. точка 4.8).

Пациентите с миокардит или кардиомиопатия, причинени от клозапин не трябва да приемат повторно Ексклоза.

<u>Инфаркт на миокарда</u>
В допълнение, има докладвани постмаркетингови съобщения за **инфаркт на миокарда**, включително фатални случаи. Поради сериозно предшестващо сърдечно заболяване и приемливи алтернативни причини в по-голямата част от тези случаи оценката на причинно следствената връзка е била трудна.

<u>Удължаване на QT интервала</u>
Подобно на останалите антипсихотици се препоръчва повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за **удължаване на QT интервала**.

Подобно на останалите антипсихотици се препоръчва повишено внимание при приложение на клозапин с лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават QTc интервала.

<u>Цереброваскуларни нежелани събития</u>
При рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания на пациенти с деменция, лекувани с някои атипични антипсихотици, се наблюдава се приблизително трикратно повишение на риска от церебро-васкуларни нежелани събития. Механизмът за този повишен риск не е известен. Повишен риск не може да се изключи за други антипсихотици или други популации пациенти. Клозапин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

<u>Риск от тромбоемболизъм</u>
Тъй като приложението на клозапин може да бъде асоциирано с тромбоемболизъм, трябва да се избягва обездвижването на пациентите. Докладвани са случаи на венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) при лечение с антипсихотици. Тъй като при пациентите, лекувани с антипсихотици, често са налице придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат идентифицирани преди и по време на лечението с Ексклоза и да бъдат предприети превантивни мерки.

<u>Гърчове</u>
Пациентите с анамнеза за епилепсия трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението с Ексклоза, тъй като има съобщения за дозозависими гърчове. В такива случаи дозата трябва да се намали (вж. точка 4.2) и, ако е необходимо, да се започне антиконвулсивно лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Антихолинергичен ефект
Клозапин оказва антихолинергично действие, което може да предизвика нежелани лекарствени реакции в целия организъм. Препоръчва се внимателно наблюдение при наличието на **уголемяване на простатата** и **тесноъгълна глаукома**. Вероятно поради неговите антихолинергични свойства клозапин е свързан с различни по степен увреждания на **чревната перисталтика**, които варират от **констипация до чревна непроходимост, задържане на фекалии и паралитичен илеус, апендицит, мегаколон и чревен инфаркт/исхемия** (вж. точка 4.8). Рядко тези случаи са били с фатален изход. Особено внимание е необходимо при пациенти, които получават съпътстващи лекарства, за които е известно, че причиняват констипация (особено тези с антихолинергични свойства, като напр. някои антипсихотици, антидепресанти и антипаркинсонови лекарства), имат анамнеза за заболяване на дебелото черво или за операция в долните етажи на корема, тъй като те могат да усложнят ситуацията. Изключително важно е констипацията да бъде разпозната и активно лекувана.

Повишение на температурата
По време на лечение с Ексклоза пациентите могат да получат преходни повишения на температурата над 38°C, най-често през първите три седмици от лечението. Този фебрилитет обикновено е доброкачествен. В някои случаи той може да е свързан с повишение или намаление на ANC. Пациенти с фебрилитет трябва внимателно да се оценяват, за да се изключи възможността за подлежаща инфекция или развитие на агранулоцитоза. При наличие на висока температура, трябва да се разгледа възможността за **невролептичен малигнен синдром** (НМС). Ако диагнозата за МНС бъде потвърдена, приема на Ексклоза трябва незабавно да се преустанови и да се предприемат необходимите мерки за лечение.

Падания
Ексклоза може да причини пристъпи, сънливост, постурална хипотония, двигателна и сензорна нестабилност, което може да доведе до падане и в следствие на това, до фрактури или други наранявания. При пациенти страдащи от заболявания, състояния или приемащи лекарства, които биха могли да изострят тези ефекти, трябва да се направи оценка на риска от падане при започване на антипсихотично лечение и периодично при пациенти на дългосрочна антипсихотична терапия.

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

Хипергликемия
Рядко са съобщавани случаи на нарушен глюкозен толеранс и/или развитие или влошаване на захарен диабет по време на лечението с клозапин. Все още не е известен механизма за тази възможна асоциация. Много рядко са съобщавани случаи на тежка хипергликемия с кетоацидоза или хиперосмоларна кома при пациенти без анамнеза за хипергликемия, някои от които са били с фатален изход. Данните за проследяването показват, че спирането на приема на клозапин води най-вече до отшумяване на нарушения глюкозен толеранс, а при повторно въвеждане на лекарството до неговото възобновяване. Пациенти с поставена диагноза захарен диабет, които са започнали лечение с атипични антипсихотици трябва да се наблюдават редовно за влошаване на глюкозния контрол. Пациенти с рискови фактори за захарен диабет (напр. затлъстяване, фамилна анамнеза за диабет), които започват лечение с атипични антипсихотици трябва да бъдат подложени на изследване на глюкозата в кръвта на гладно в началото на лечението и периодично по време на лечението. Пациенти, които развиват симптоми на хипергликемия по време на лечението с атипични антипсихотици трябва да бъдат подложени на изследване на глюкозата в кръвта на гладно. В някои случаи, хипергликемията отшумява след преустановяване на лечението с атипични антипсихотици, но при други пациенти се налага започване на антидиабетно лечение, въпреки спиране на лекарството.

При пациенти, при които активното лекарствено лечение на хипергликемията е било неуспешно трябва да се обмисли прекратяване на лечението с клозапин.

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

Увеличаване на теглото
Увеличаване на теглото е наблюдавано при употреба на атипични антипсихотични лекарства, включително клозапин. Препоръчва се клинично наблюдение на теглото.

Рибаунд, ефекти на отнемане
Съобщават се остри реакции на отнемане след рязко прекъсване на приема на клозапин, поради което се препоръчва постепенното му спиране. Ако е необходимо внезапно спиране (напр. поради левкопения) пациентът трябва да се наблюдава внимателно за повторна поява на психотични симптоми и симптоми, свързани с холинергичен-rebound, като например обилно потене, главоболие, гадене, повръщане и диария.

Специални популации

Чернодробно увреждане
Пациенти със стабилни предхождащи заболявания могат да получават лечение с Ексклоза, но са необходими редовни изследвания на чернодробната функция. Изследванията на чернодробната функция трябва да се извършват при пациентите, при които по време на лечението с Ексклоза 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 Ексклоза трябва да се прекрати. То може да се възобнови (вж. „Повторно започване на терапия“ в точка 4.2) единствено, ако резултатите от тестовете за чернодробна функция са нормални. В такива случаи чернодробната функция трябва да се проследява внимателно след повторното включване на Ексклоза.

Пациенти на възраст на и над 60 години
Препоръчва се лечението на пациенти на възраст на и над 60 години да започва с по-ниска доза (вж. точка 4.2).

При лечение с Ексклоза може да се развие ортостатична хипотония и има съобщения за случаи на тахикардия, която може да бъде продължителна. Пациентите на възраст 60 години и по-възрастни, особено тези с нарушена сърдечно-съдова функция, могат да бъдат по-податливи на тези ефекти.

Пациентите на възраст 60 години и по-възрастни могат да бъдат особено податливи на антихолинергичните ефекти на Ексклоза, като задръжка на урина и констипация.

Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция
Данните от две големи наблюдателни проучвания показват, че при пациенти в старческа възраст с деменция, които са лекувани с антипсихотици са изложени на незначително по-висок риск от смърт в сравнение с нелекуваните. Няма достатъчно данни, за да се направи твърдо заключение относно точното определяне на степента на риска и причината за повишения риск е неизвестна.
Ексклоза не е одобрен за лечение на свързани с деменцията поведенчески нарушения.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

<u>Противопоказания за едновременно приложение</u>
Лекарства, за които е известно, че имат значителен потенциал да потиснат функцията на костния мозък не трябва да се използват заедно с Ексклоза (вж. точка 4.4).

Антипсихотици с удължено освобождаване (които притежават миелосупресивен потенциал) не трябва да се използват едновременно с Ексклоза, тъй като те не могат да бъдат бързо елиминирани от организма в случаите, когато това може да е необходимо, напр. неутропения (вж. точка 4.4).

Алкохол не трябва да се употребява заедно с Ексклоза поради възможно потенциране на седативния ефект.

<u>Предпазни мерки, включително коригиране на дозата</u>
Ексклоза може да засили централните ефекти на лекарствата, потискащи ЦНС, като наркотици, антихистамини и бензодиазепини. Препоръчва се особено внимание при започване на лечение с Ексклоза при пациенти, които приемат бензодиазепин или друго психотропно лекарство. Тези пациенти са с повишен риск от циркулаторен колапс, който в редки случаи може да бъде тежък и да доведе до сърдечен и/или респираторен арест. Не е известно дали сърдечният или респираторният колапс могат да бъдат предотвратени чрез коригиране на дозата.

При едновременно прилагане на лекарства, притежаващи антихолинергичен, хипотензивен или потискащ дишането ефект повишеното внимание е от съществено значение поради възможността от адитивни ефекти.

Благодарение на своите анти-α-адренергични свойства Ексклоза може да намали повишаващия кръвното налягане ефект на норадреналина или на други, предимно α-адренергични лекарствени агенти, както и да противодейства на пресорния ефект на епинефрина.

Едновременното приложение на лекарства, за които е известно, че инхибират активността на някои цитохром P450 изоензими може да повиши нивата на клозапин и да се наложи намаляване на дозата на клозапин, за да се предотвратят нежеланите лекарствени реакции. Това е по-важно за инхибиторите на CYP 1A2, като кофеин (виж по-долу), перазин и селективния инхибитор на обратното захващане на серотонина - флувоксамин. Някои други инхибитори на обратното захващане на серотонина, като напр. флуоксетин, пароксетин и в по-малка степен сертралин са инхибитори на CYP 2D6 и в резултат на това са по-малко вероятни значими фармакокинетични взаимодействия с клозапин. По същия начин фармакокинетични взаимодействия с инхибитори на CYP 3A4, като азолови антимикотици, циметидин, еритромицин и протеазни инхибитори са малко вероятни, въпреки че такива са съобщавани. Хормоналните контрацептиви (включително комбинации от естроген и прогестерон или прогестерон самостоятелно) са инхибитори на CYP1A2, CYP3A4 и CYP2C19. Следователно започването или прекратяването на приема на хормонални контрацептиви може да изисква корекция на дозата на клозапин според индивидуалната медицинска необходимост. Тъй като плазмената концентрация на клозапин се повишава от приема на кофеин и се понижава с близо 50 % след 5-дневен безкофеинов период, може да се наложат промени в дозата на клозапин при промяна в навика за прием на напитки, съдържащи кофеин. В случай на внезапно спиране на тютюнопушенето плазмената концентрация на клозапин може да се повиши, в резултат на което да нараснат нежеланите реакции.

Съобщени са 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.

Едновременното приложение на лекарства, за които е известно, че индуцират цитохром P_{450} ензимите може да понижи плазмените нива на клозапин, което води до намалена ефикасност. Лекарства, за които е известно, че индуцират активността на цитохром P_{450} ензимите, и за които има съобщения за взаимодействия с клозапин включват, напр. карбамазепин (не трябва да се използва едновременно с клозапин, поради миелосупресивен потенциал), фенитоин и рифампицин. Известни индуктори на CYP 1A2, като омепразол, могат да доведат до понижаване нивата на клозапин. Потенциалът за понижаване на ефикасността на клозапин трябва да се има предвид, когато се използва в комбинация с тези лекарства.

<u>Други</u>
Едновременната употреба на литий или други ЦНС-активни лекарства може да повиши риска от развитие на невролептичен малигнен синдром (НМС).

Налице са съобщения за редки, но сериозни пристъпи, включително поява на припадъци при пациенти, които не са епилептични, и изолирани случаи на делириум, при които Ексклоза е прилаган едновременно с валпроева киселина. Тези ефекти вероятно се дължат на фармакодинамично взаимодействие, чийто механизъм не е определен.

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

Необходимо е повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с други лекарства, които са или инхибитори, или индуктори на цитохром P_{450} изоензимите. До този момент не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с трициклични антидепресанти, фенотиазини и тип IC антиаритмични лекарства, за които е известно, че се свързват с цитохром P450 2D6.

Както и при другите антипсихотици трябва да се внимава, когато с клозапин се предписват лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc интервала или причиняват електролитен дисбаланс.

Кратко описание на считаните за най-важни лекарствени взаимодействия с клозапин е дадено в Таблица 4 по-долу. Списъкът не е изчерпателен.

Таблица 4: Справка за най-честите лекарствени взаимодействия с Ексклоза

Лекарство	***Взаимодействия***	***Коментари***
Лекарства, потискащи костния мозък (напр. карбамазепин, хлорамфеникол, сулфонамиди (напр. ко-тримоксазол), пиразолонови аналгетици (напр. фенилбутазон), пеницилламин, цитотоксични агенти и инжекционни антипсихотици с удължено освобождаване	Повишава риска и/или тежестта на потискане на костния мозък.	Ексклоза не трябва да се прилага едновременно с други лекарства с добре известен потенциал за потискане функцията на костния мозък (вж. точка 4.3).
Бензодиазепини	Едновременното приложение може да	Въпреки че се появява рядко, се препоръчва повишено внимание при

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	повиши риска от циркулаторен колапс, което може да доведе до сърдечен и/или респираторен арест.	едновременно приложение на тези лекарства. Съобщените случаи предполагат, че е по-вероятно потискането на дишането и колапса да възникнат в началото на приложението на тази комбинация или когато клозапин се включи към установен режим с бензодиазепини.
Антихолинергични лекарства	Ексклоза потенцира действието на тези лекарства поради адитивен антихолинергичен ефект.	Да се наблюдават пациентите за нежелани антихолинергични ефекти, напр. запек, особено когато се прилага за овладяване на хиперсаливация.
Антихипертензивни лекарства	Ексклоза може да потенцира хипотензивните ефекти на тези лекарства поради техните симпатомиметични антагонистични ефекти.	Необходимо е повишено внимание, ако Ексклоза се прилага едновременно с антихипертензивни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риск от хипотензия, особено по време на първоначалното титриране на дозата.
Алкохол, МАО-инхибитори, лекарствени продукти, потискащи ЦНС, включително наркотични вещества и бензодиазепини	Засилени централни ефекти. Адитивно потискане на ЦНС, интерференция на когнитивната и моторната функция, когато се използва в комбинация с тези лекарства.	Необходимо е повишено внимание, ако Ексклоза се прилага едновременно с други ЦНС-активни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможни седативни ефекти и за това да не шофират или работят с машини.
Лекарства, свързващи се в голяма степен с белтъците (напр. варфарин и дигоксин)	Ексклоза може да причини повишение на плазмените концентрации на тези лекарства поради изместването им от плазмените белтъци.	Пациентите трябва да бъдат мониторирани за възникване на нежелани лекарствени реакции, свързани с тези лекарства и дозите на лекарството, което се свързва с белтъците трябва да се коригират, ако е необходимо.
Фенитоин	Включването на фенитоин към режима на клозапин може да причини понижение на плазмените концентрации на клозапин.	Ако се налага приложение на фенитоин, пациента следва да бъде внимателно наблюдаван за влошаване или възобновяване на психотичните симптоми.
Литий	Едновременното приложение може да повиши риска от развитие на невролептичен малигнен синдром (НМС).	Да се следи за признаци и симптоми на НМС.
Вещества, индуциращи CYP1A2 (напр. омепразол)	Едновременното приложение може да понижи нивата на клозапин.	Трябва да се обмисли възможността за понижаване на ефикасността на клозапин.
Вещества, инхибиращи	Едновременното	Потенциал за повишаване на

CYP1A2 (напр. флувоксамин, кофеин, ципрофлоксацин, перазин или хормонални контрацептиви (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	приложение може да повиши нивата на клозапин.	нежеланите реакции. Необходимо е внимание при прекъсване на едновременно прилаганите лекарства, инхибиращи CYP1A2 или CYP3A4 инхибиращи лекарствени продукти, поради възможно понижаване на нивата на клозапин. Ефектът на CYP2C19 инхибицията може да бъде минимален.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има само ограничени клинични данни за приложението на клозапин при бременни. Проучванията при животни не показват пряко или косвено вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постналталното развитие. (вж. точка 5.3). На бременни жени трябва да се предписва с повишено внимание.

При новородени, изложени на антипсихотични лекарствени продукти (включително Ексклоза) през третия триместър от бременността съществува риск от нежелани лекарствени реакции, включително екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Съобщени са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, респираторен дистрес или хранително разстройство. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Кърмене

Проучванията при животни показват, че клозапин се екскретира в кърмата и влияе върху кърмачето. Затова майките, които приемат Ексклоза не трябва да кърмят.

Фертилитет

Ограничените данни за ефектите на клозапин върху фертилитета при хората са неубедителни. При мъжки и женски плъхове, клозапин не повлиява фертилитета, когато се прилагат до 40 mg/kg, съответстващи на еквивалентна доза от 6,4 mg/kg при хората или приблизително една трета от максимално допустимата доза за възрастен човек.

Жени с детероден потенциал

Може да настъпи възстановяване на нормалната менструация в резултат на преминаване от други антипсихотици към Екслоза. Поради това е необходимо да се осигури подходящ контрацептивен метод при жените с детероден потенциал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради способността на Ексклоза да предизвиква седиране и да понижава гърчовия праг трябва да се избягват дейности като шофиране или работа с машини, особено през първите седмици от лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В по-голямата си част профила на нежеланите реакции на клозапин е предсказуем на базата на фармакологичните му свойства. Важно изключение е неговата склонност да причинява агранулоцитоза (вж. точка 4.4). Поради този риск, неговата употреба се ограничава до случаи на резистентна на лечение шизофрения и психози, настъпили в хода на болестта на Паркинсон, когато стандартното лечение е било неефективно. Докато изследването на кръвната картина е съществена част от грижата за пациентите, приемащи клозапин, лекарят трябва да се запознае с други редки, но сериозни нежелани реакции, които могат да се диагностицират в ранен стадий

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

само чрез внимателно наблюдение и разпитване на пациента с цел предотвратяване на заболеваемост и смъртност.

Най-сериозните нежелани реакции при клозапин са агранулоцитоза, гърчове, сърдечно-съдови ефекти и втрисане. Най-честите странични ефекти са сънливост/седация, замаяност, тахикардия, констипация и хиперсаливация.

Данните от клиничните изпитвания показват вариращ процент на пациенти, лекувани с клозапин, които са прекъснали 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 събития, смятани за причина за прекъсване участието в изпитванията са били левкопения, сънливост, замаяност (изключвайки вертиго) и психотично разстройство.

<u>Кръв и лимфна система</u>
Развитие на гранулоцитопения и агранулоцитоза е риск, присъщ за лечението с Ексклоза. Въпреки че обикновено е обратима при прекъсване на лечението, агранулоцитозата може да доведе до сепсис и може да има летален изход. Поради необходимостта от незабавно спиране на лекарството, за да се предотврати развитието на животозастрашаваща агранулоцитоза, мониторирането на ANC е задължително (вж. точка 4.4). Таблица 5 по-долу обобщава изчислената честота на агранулоцитоза за всеки период от лечението с клозапин.

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.

Таблица 5: Изчислена честота на агранулоцитоза[1]

Лечебен период	**Честота на агранулоцитоза на 100 000 пациенто-седмици[2] наблюдение**
Седмици 0-18	32,0
Седмици 19-52	2,3
Седмици 53 или повече	1,8

[1]По данни на доживотния регистър на UK Clozapine Patient Monitoring Service между 1989 г. и 2001 г.
[2]Пациенто-време е сумата от отделните времеви единици, през които пациентите от регистъра са получавали клозапин преди да развият агранулоцитоза. Например 100 000 пациенто-седмици могат да се наблюдават при 1000 пациенти, които са били в регистъра за 100 седмици (100*1000 = 100 000) или при 200 пациенти, които са били в регистъра в продължение на 500 седмици (200*500 = 100 000) преди да развият агранулоцитоза.

Кумулативната честота на агранулоцитозата по данни на доживотния регистър UK Clozapine Patient Monitoring Service (0-11,6 години между 1989 г. и 2001 г.) е 0,78 %. Повечето от случаите (приблизително 70 %) възникват през първите 18 седмици от лечението.

<u>Нарушения на метаболизма и храненето</u>
Рядко са съобщавани случаи на нарушен глюкозен толеранс и/или развитие или влошаване на захарен диабет по време на лечението 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 след спиране приема на клозапин нивата на глюкозата се нормализират, като в някои случаи хипергликемията се появява отново след възобновяване на лечението. Въпреки че повечето пациенти са имали рискови фактори за неинсулин-зависим захарен диабет, случаи на хипергликемия са съобщени и при пациенти без известни рискови фактори (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система
Най-честите наблюдавани нежелани реакции включват сънливост/седиране и замаяност.

Клозапин може да предизвика ЕЕГ промени, включително появата на комплекси на зъбци и вълни. Той понижава гърчовия праг в зависимост от дозата и може да предизвика миоклонични или генерализирани гърчове. По-вероятно е тези симптоми да възникнат при бързо повишаване на дозата и при пациенти с предхождаща епилепсия. В такива случаи дозата трябва да се намали и, ако е необходимо, да се започне антиконвулсивно лечение. Карбамазепин трябва да се избягва поради потенциала си да потиска функцията на костния мозък и, както при другите антиконвулсанти, трябва да се вземе предвид възможността за фармакокинетични взаимодействия. В редки случаи пациентите, лекувани с клозапин може да изпаднат в делир.

Много рядко е наблюдавана късна дискинезия при пациенти, приемащи клозапин, които са били лекувани с други антипсихотични средства. Пациентите, при които се е развила късна дискинезия при лечението с други антипсихотици са се подобрили от приема на клозапин.

Сърдечни нарушения
Възможна е появата на тахикардия и постурална хипотония със или без синкоп, особено в първите седмици на лечението. Честотата и тежестта на хипотонията се влияят от скоростта и стъпката на титриране на дозата. Съобщават се случаи на циркулаторен колапс в резултат на тежка хипотония, по-специално свързани с агресивно титриране на дозата, с възможни тежки последици от сърдечен или белодробен арест при лечение с клозапин.

При малка част от пациентите, лекувани с клозапин се регистрират ЕКГ промени, сходни с тези, наблюдавани при други антипсихотични лекарства, включително депресия на ST сегмента и изравняване или инверсия на Т вълните, които се нормализират след спиране приема на Екслоза. Клиничната значимост на тези промени е неясна. Въпреки това, такива аномалии са наблюдавани при пациенти с миокардит, поради което трябва да бъдат взети под внимание.

Съобщават се отделни случаи на сърдечна аритмия, перикардит/перикарден излив и миокардит, някои от които са били с фатален изход. Повечето случаи на миокардит възникват през първите 2 месеца от започване на лечението с клозапин. Кардиомиопатия обикновено се появява по-късно в хода на лечението.

Има съобщения за еозинофилия при някои случаи на миокардит (около 14 %) и перикардит/перикарден излив, като не е известно дали еозинофилията е надежден предиктор за кардит.

Признаците и симптомите на миокардит или кардиомиопатия включват персистираща тахикардия в покой, палпитации, аритмия, болки в гърдите и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт. Други симптоми, които могат да присъстват в допълнение към горепосочените са грипоподобните симптоми.

Известни са случаи на внезапна, необяснима смърт сред пациентите с психични заболявания, които приемат конвенционални антипсихотични лекарства, но също така и сред нелекуваните. Такива смъртни случаи се съобщават много рядко при пациенти, приемащи клозапин.

Съдови нарушения
Съобщават се редки случаи на тромбоемболизъм.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дихателна система
Много рядко се появява потискане или спиране на дишането, с или без циркулаторен колапс (вж. точки 4.4 и 4.5).

Гастро-интестинален тракт
Много често се наблюдават запек и хиперсаливация, а гадене и повръщане- често. Много рядко може да се развие илеус (вж. точка 4.4). Рядко лечението с ЕКСКЛОЗА може да бъде свързано с дисфагия. Аспирация на приетата храна може да настъпи при пациенти с дисфагия или вследствие на остро предозиране.

Хепато-билиарни нарушения
Възможно е да се появи преходно, безсимптомно повишение на чернодробните ензими и рядко хепатит и холестатична жълтеница. В много редки случаи се съобщава за фулминантна чернодробна некроза. При развитие на жълтеница приема на клозапин трябва да бъде преустановен (вж. точка 4.4). В редки случаи се съобщава за остър панкреатит.

Бъбречни нарушения
Съобщават се изолирани случаи на остър интерстициален нефрит при лечение с клозапин.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата
Получени са много редки съобщения за приапизъм.

Общи нарушения
Съобщават се случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС) при пациенти, приемащи клозапин самостоятелно или в комбинация с литий, или други ЦНС-активни лекарства.

Съобщават се остри реакции на отнемане (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции
В таблицата по-долу (Таблица 6) са обобщени нежеланите реакции, докладвани в спонтанни съобщения и по време на клинични проучвания.

Таблица 6: Изчислени честоти на възникващи при лечението нежелани реакции от спонтанни съобщения и доклади от клинични изпитвания.

Нежеланите лекарствени реакции са групирани според честота при прилагането на следната класификация: Много чести (≥ 1/10), Чести (≥ 1/100 до < 1/10), Нечести (≥ 1/1000 до < 1/100), Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1000), Много редки (< 1/10 000), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации	
С неизвестна честота	Сепсис*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
С неизвестна честота	Хематологично злокачествено заболяване
Сърдечни нарушения	
Много чести	Тахикардия
Чести	ЕКГ промени
Редки	Циркулаторен колапс, аритмии, миокардит, перикардит/перикарден излив
Много редки	Кардиомиопатия, сърдечен арест
С неизвестна честота	Инфаркт на миокарда***, който може да бъде фатален*, болка в гърдите/ангина пекторис*, предсърдно мъждене*, палпитации*, недостатъчност на митрална клапа асоциирана с кардиомиопатия, която е свързана с клозапин*

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	Левкопения/намален брой левкоцити/неутропения, еозинофилия, левкоцитоза
Нечести	Агранулоцитоза
Редки	Анемия
Много редки	Тромбоцитопения, тромбоцитемия
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Ангиоедем*, левкоцитокластичен васкулит*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на ендокринната система	
С неизвестна честота	Псевдофеохромоцитом*
Нарушения на нервната система	
Много чести	Сънливост/седиране, замаяност
Чести	Главоболие, тремор, скованост, акатизия, екстрапирамидни симптоми, припадъци/гърчове/миоклонични гърчове
Нечести	Невролептичен малигнантен синдром
Редки	Объркаост, делир
Много редки	Късна дискинезия, обсесивно-компулсивни симптоми
С неизвестна честота	Холинергичен синдром (след внезапно спиране)* ЕКГ промени*, плеврототонус*, синдрим на неспокойните крака*
Очни нарушения	
Чести	Замъглено зрение
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Редки	Аспирация на погълнатата храна, пневмония и инфекция на долните дихателни пътища, които могат да бъдат с фатален изход, синдром на сънна апнея*
Много редки	Потискане/спиране на дишането
С неизвестна честота	Назална конгестия*, плеврален излив*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Запек, хиперсаливация
Чести	Гадене, повръщане, анорексия, сухота в устата
Редки	Дисфагия
Много редки	Уголемяване на паротидната жлеза, чревна обструкция/паралитичен илеус/фекална обструкция
С неизвестна честота	Диария*, дискомфорт в коремната област/киселини/диспепсия*, колит*, мегаколон***, чревен инфаркт/исхемия***, чревна некроза***, чревна улцерация***, апендицит*,**,*** и чревна перфорация***.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Инконтиненция на урина, ретенция на урина
Много редки	Интерстициален нефрит
С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност* нощно напикаване*
Бременност, пуерперium и перинатални състояния	
С неизвестна честота	Неонатален синдром на лекарствена абстиненция (вж. точка 4.6)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много редки	Кожни реакции
С неизвестна честота	Нарушена пигментация*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота	Мускулна слабост*, мускулни спазми*, мускулни болки*, системен лупус еритематозус*, рабдомиолиза*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Повишаване на теглото
Редки	Нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет, затлъстяване*
Много редки	Кетоацидоза, хиперосмоларна кома, тежка хипергликемия, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония, постурална хипотония, синкоп
Редки	Тромбоемболизъм
С неизвестна честота	Венозен тромбоемболизъм, хипотония*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Умора, фебрилитет, доброкачествена хипертермия, нарушено изпотяване/регулация на температурата
Много редки	Внезапна необяснима смърт
С неизвестна честота	Полисерозит*
Хепато-билиарни нарушения	
Чести	Повишени чернодробни ензими
Редки	Хепатит, холестатична жълтеница, панкреатит
Много редки	Фулминантна чернодробна некроза
С неизвестна честота	Хепатална стеатоза*, хепатална некроза*, хепатотоксичност*, чернодробна фиброза*, чернодробна цироза*, чернодробни нарушения, включително такива чернодробни събития водещи до животозастрашаващи последствия като чернодробно увреждане (хепатално, холестатично и смесено), чернодробна недостатъчност, която може да бъде фатална и чернодробна трансплантация*
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Много редки	Приапизъм
С неизвестна честота	Ретроградна еякулация*
Психични нарушения	
Чести	Дизартрия
Нечести	Дисфемия
Редки	Безпокойство, възбуда
Изследвания	
Редки	Повишена CPK
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести:	Падания (свързани с предизвикани от клозапин пристъпи, сънливост, постурална хипотония, двигателна и сензорна нестабилност)*

*** Нежелани лекарствени реакции, получени от пост-маркетингов опит чрез спонтанни съобщения и литературни данни.**

**** Тези нежелани лекарствени реакции понякога са били летални.**

***** Включително перфориран апендицит.**

Наблюдавани са много редки случаи на камерна тахикардия и удължаване на QT интервала, които могат да бъдат свързани с *Torsades De Pointes*, въпреки че няма убедителна причинно-следствена връзка с употребата на това лекарство.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случаите на остро преднамерено или случайно предозиране с клозапин, за които е налице информация за изхода, смъртността към момента е около 12 %. Повечето от фаталните случаи са свързани със сърдечна недостатъчност или пневмония, причинена от аспирация и възникват при дози над 2000 mg. Има съобщения за пациенти, които се възстановяват от предозиране с над 10 000 mg. Все пак, при малък брой възрастни лица, предимно тези, които преди това не са получавали клозапин, приемането на дози по-ниски от 400 mg е довело до животозастрашаващи коматозни състояния, а в един случай до смърт. При малки деца приемането на 50 до 200 mg води до силно седиране или кома, която не е летална.

Признаци и симптоми
Сънливост, летаргия, арефлексия, кома, объркване, 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 на клозапин.

Стомашен лаваж и/или приложение на медицински въглен в рамките на първите 6 часа след поглъщането на лекарството. Малко вероятно е перитонеалната диализа и хемодиализата да бъдат ефективни. Симптоматично лечение при непрекъснато мониториране на сърдечната дейност, дишането, електролитите и алкално-киселинното равновесие. Трябва да се избягва употребата на епинефрин при лечението на хипотония поради възможността за "обратен епинефринов" ефект.

Необходимо е внимателно медицинско наблюдение в продължение на най-малко 5 дни, поради възможността за късни реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; диазепини, оксазепини, тиазепини и оксепини, АТС код: N05AH02

Механизъм на действие
Клозапин е антипсихотично средство, различно от класическите антипсихотици.
При фармакологични проучвания веществото не предизвиква каталепсия или инхибиране на апоморфин- или амфетамин-индуцирано стереотипно поведение. Той има единствено слаба блокираща активност към допаминовите рецептори D_1, D_2, D_3 и D_5, но показва висок афинитет към D_4 рецептора.

Фармакодинамични ефекти
Клозапин има мощните анти-α-адренергични, антихолинергични, антихистаминови и инхибиращи възбудната реакция ефекти. Доказано е, че той също притежава антисеротонинергични свойства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Клинична ефикасност и безопасност

Клинично клозапин предизвиква бързо и значимо седиране и упражнява антипсихотични ефекти при пациенти с шизофрения, резистентни на лечение с други лекарства. В такива случаи е доказано, че клозапин е ефективен при облекчаване както на позитивните, така и на негативните шизофренни симптоми, главно при краткосрочни изпитвания. При отворено клинично изпитване, проведено при 319 резистентни на лечение пациенти, лекувани в продължение на 12 месеца, клинично значимо подобрение е наблюдавано при 37 % от пациентите през първата седмица от лечението и при още 44 % до края на 12-ти месец. Подобрението се дефинира като понижение с около 20 % спрямо изходното ниво по *Brief Psychiatric Rating Scale Score*. Освен това е описано подобрение и в някои аспекти на когнитивната дисфункция.

В сравнение с класическите антипсихотици клозапин предизвиква по-малко големи екстрапирамидни реакции като остра дистония, нежелани реакции, подобни на тези при болестта на Паркинсон и акатизия. За разлика от класическите антипсихотици Ексклоза предизвиква слабо или никакво повишение на пролактина, като по този начин се избягват нежелани реакции като гинекомастия, аменорея, галакторея и импотентност.

Потенциално сериозни нежелани реакции, причинени от лечение с клозапин, са гранулоцитопения и агранулоцитоза, проявяващи се с изчислена честота от съответно 3 % и 0,7 %. Поради този риск приложението на клозапин трябва да бъде ограничено до пациенти, които са резистентни на лечение или пациенти с психоза при болест на Паркинсон, когато другите терапевтични стратегии са неуспешни (вж. точка 4.1) и при които могат да се извършват редовни хематологични изследвания (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

Клозапин се подлага на умерен метаболизъм при първо преминаване („first-pass“), което води до абсолютна бионаличност от 50 до 60%.

Разпределение

В равновесни състояния при двукратен дневен прием пиковите нива в кръвта се достигат средно след 2,1 часа (обхват: 0,4 до 4,2 часа). Обемът на разпределение е 1,6 l/kg. Клозапин се свързва в около 95 % с плазмените протеини.

Биотрансформация

Клозапин се метаболизира почти напълно преди екскрецията чрез CYP1A2 и CYP3A4 и до известна степен чрез CYP2C19 и CYP2D6. Установено е, че от главните метаболити само диметиловото производно е активно. Фармакологичните му действия наподобяват тези на клозапин, но са значително по-слаби и по-краткотрайни.

Елиминиране

Елиминирането му е двуфазово със среден терминален полуживот от 12 часа (обхват: 6 до 26 часа). След еднократни дози от 75 mg средният терминален полуживот е 7,9 часа; той нараства до 14,2 часа, когато е достигнато равновесно състояние при прилагане на дневни дози от 75 mg в продължение най-малко на 7 дни.
Откриват се само следи от непроменения лекарство в урината и фецеса, като приблизително 50 % от приложената доза се екскретира под формата на метаболити в урината и 30 % във фецеса.

Линейност/нелинейност

Установено е, че при равновесно състояние повишаването на дозировките от 37,5 mg до 75 mg и 150 mg, приложени два пъти дневно води до линейни, пропорционални на дозата повишения

на площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC), както и на пиковите и минималните плазмени концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Повидон (E1201)
Нишесте, прежелатинизирано
Царевично нишесте
Талк (E553)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ексклоза таблетки са опаковани в блистери от PVC/PVDC/алуминий. Блистерите се предлагат в опаковки от 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100 и 300 таблетки в литографирана картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20130105

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

Дата на първо разрешаване: 03.2013
Дата на последно подновяване: 03.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

13.02.2026 г.