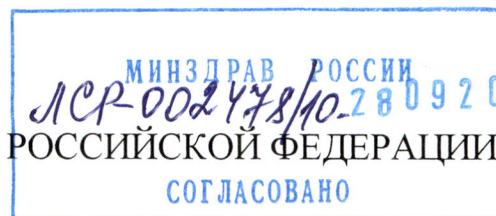


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Клозастен®

таблетки 25 мг и 100 мг

АО «Валента Фарм», Россия

Изменение № 1

280920

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания <i>Агранулоцитоз</i> Потенциально серьезными побочными эффектами клозапина являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет соответственно 3 % и 0,7 %. Агранулоцитоз может представлять угрозу для жизни. После того как определение числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов получило широкое распространение, частота возникновения агранулоцитоза и уровень смертности среди пациентов, у которых возник агранулоцитоз, заметно снизились. По этой причине меры предосторожности, приведенные ниже, являются обязательными. Клозапин следует применять только у пациентов с шизофренией или у пациентов с психозом, ассоциированным с болезнью Паркинсона, у которых показано отсутствие ответа или недостаточный ответ на лечение другими антипсихотическими препаратами, или у которых на фоне применения других	Особые указания <i>Агранулоцитоз</i> Потенциально серьезными побочными эффектами клозапина являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет соответственно 3 % и 0,7 %. Агранулоцитоз может представлять угрозу для жизни. После того как определение числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов получило широкое распространение, частота возникновения агранулоцитоза и уровень смертности среди пациентов, у которых возник агранулоцитоз, заметно снизились. По этой причине меры предосторожности, приведенные ниже, являются обязательными. Клозапин следует применять только у пациентов с шизофренией или у пациентов с психозом, ассоциированным с болезнью Паркинсона, у которых показано отсутствие ответа или недостаточный ответ на лечение другими антипсихотическими препаратами, или у которых на фоне применения других

антипсихотических препаратов возникают тяжелые экстрапирамидные побочные эффекты (в особенности, поздние дискинезии).

Клоzapин также можно применять у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, у которых, как можно полагать на основании их анамнеза и текущей клинической картины, в течение длительного времени сохраняется риск рецидивов суицидального поведения.

У пациентов всех перечисленных категорий клоzapин применяют при соблюдении следующих условий:

- до начала лечения должны находиться в норме как число лейкоцитов ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]), так и число других форменных элементов крови;

- у пациентов следует регулярно контролировать число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) на фоне лечения (еженедельно в течение первых 18 недель, а затем не реже одного раза в месяц) и в течение 1 месяца после окончательной отмены клоzapина.

У пациентов, у которых в прошлом на фоне применения лекарственных препаратов возникали гематологические нарушения, применять клоzapин противопоказано.

Врачу, проводящему терапию препаратом, следует в полной мере соблюдать требования, касающиеся безопасности.

В ходе каждой консультации пациенту, получающему клоzapин, необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания ему следует немедленно связаться с лечащим врачом. Особого внимания требуют жалобы на гриппоподобные симптомы или другие признаки инфекционных заболеваний (в частности на лихорадку или боль в горле), что может указывать на нейтропению. В подобных случаях следует немедленно провести общий анализ крови.

Клоzapин может вызывать развитие агранулоцитоза, т.е. снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$).

антипсихотических препаратов возникают тяжелые экстрапирамидные побочные эффекты (в особенности, поздние дискинезии).

Клоzapин также можно применять у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, у которых, как можно полагать на основании их анамнеза и текущей клинической картины, в течение длительного времени сохраняется риск рецидивов суицидального поведения.

У пациентов всех перечисленных категорий клоzapин применяют при соблюдении следующих условий:

- до начала лечения должны находиться в норме как число лейкоцитов ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]), так и число других форменных элементов крови;

- у пациентов следует регулярно контролировать число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) на фоне лечения (еженедельно в течение первых 18 недель, а затем не реже одного раза в месяц) и в течение 1 месяца после окончательной отмены клоzapина.

У пациентов, у которых в прошлом на фоне применения лекарственных препаратов возникали гематологические нарушения, применять клоzapин противопоказано.

Врачу, проводящему терапию препаратом, следует в полной мере соблюдать требования, касающиеся безопасности.

В ходе каждой консультации пациенту, получающему клоzapин, необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания ему следует немедленно связаться с лечащим врачом. Особого внимания требуют жалобы на гриппоподобные симптомы или другие признаки инфекционных заболеваний (в частности на лихорадку или боль в горле), что может указывать на нейтропению. В подобных случаях следует немедленно провести общий анализ крови.

Клоzapин может вызывать развитие агранулоцитоза, т.е. снижение абсолютного числа нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Поскольку проявления агранулоцитоза могут приводить к развитию серьезных инфекционных заболеваний и летальному исходу, перед началом применения препарата Клозастен® следует определить число лейкоцитов и нейтрофилов. Начинать лечение препаратом следует только в том случае, если абсолютное число лейкоцитов и нейтрофилов находятся в пределах нормы, т.е. число лейкоцитов $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное число нейтрофилов $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, при применении препарата необходимо регулярно определять число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов. Следует незамедлительно прекратить и не возобновлять лечение клозапином в случае, если абсолютное число лейкоцитов снижается $< 2500/\text{мм}^3$ ($< 2,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное число нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$ ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$). Пациенту, получающему препарат Клозастен®, необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков и симптомов агранулоцитоза или инфекционного заболевания (например, повышение температуры тела, слабость, заторможенность или боль в горле) следует немедленно связаться с лечащим врачом.

Особые предосторожности

Гематологические показатели

Поскольку клозапин может вызывать агранулоцитоз, необходимо соблюдать следующие меры предосторожности.

Одновременно с клозапином не следует применять лекарственные препараты, которые способны значительно угнетать кроветворение. Также следует избегать одновременного применения клозапина с депозформами антипсихотических препаратов, поскольку подобные препараты могут угнетать кроветворение, и в экстренной ситуации (например, при гранулоцитопении) быстрое выведение таких лекарственных форм из организма невозможно.

У пациентов с первичными заболеваниями костного мозга в анамнезе клозапин следует применять только если ожидаемая польза

Поскольку проявления агранулоцитоза могут приводить к развитию серьезных инфекционных заболеваний и летальному исходу, перед началом применения препарата Клозастен® следует определить число лейкоцитов и нейтрофилов. Начинать лечение препаратом следует только в том случае, если абсолютное число лейкоцитов и нейтрофилов находятся в пределах нормы, т.е. число лейкоцитов $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное число нейтрофилов $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, при применении препарата необходимо регулярно определять число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов. Следует незамедлительно прекратить и не возобновлять лечение клозапином в случае, если абсолютное число лейкоцитов снижается $< 2500/\text{мм}^3$ ($< 2,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютное число нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$ ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$). Пациенту, получающему препарат Клозастен®, необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков и симптомов агранулоцитоза или инфекционного заболевания (например, повышение температуры тела, слабость, заторможенность или боль в горле) следует немедленно связаться с лечащим врачом.

Особые предосторожности

Гематологические показатели

Поскольку клозапин может вызывать агранулоцитоз, необходимо соблюдать следующие меры предосторожности.

Одновременно с клозапином не следует применять лекарственные препараты, которые способны значительно угнетать кроветворение. Также следует избегать одновременного применения клозапина с депозформами антипсихотических препаратов, поскольку подобные препараты могут угнетать кроветворение, и в экстренной ситуации (например, при гранулоцитопении) быстрое выведение таких лекарственных форм из организма невозможно.

У пациентов с первичными заболеваниями костного мозга в анамнезе клозапин следует применять только если ожидаемая польза

превышает возможный риск. Такие пациенты перед началом лечения должны быть тщательно обследованы гематологом.

Перед применением клозапина у пациентов с низким числом лейкоцитов, обусловленным доброкачественной этнической нейтропенией, следует получить согласие гематолога.

Мониторинг числа лейкоцитов и АЧН

За 10 дней до начала лечения клозапином следует определить число лейкоцитов и других форменных элементов крови, чтобы убедиться, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями (число лейкоцитов $\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]) и АЧН $\geq 2 \times 10^9/\text{л}$ [$2000/\text{мм}^3$]). В течение первых 18 недель лечения число лейкоцитов и АЧН следует определять каждую неделю, а в ходе дальнейшего лечения - не реже 1 раза в месяц; контролировать эти параметры следует и в течение одного месяца после окончательной отмены клозапина. В ходе каждой консультации пациенту, получающему клозапин, необходимо напоминать о том, что при первых признаках лихорадки, боли в горле, других гриппоподобных симптомах и, в особенности, других симптомах инфекционного заболевания, которые могут указывать на нейтропению, он должен немедленно обратиться к лечащему врачу. В подобных случаях следует немедленно определить лейкоцитарную формулу.

Прерывание терапии в связи с негематологическими причинами

Тем пациентам, у которых терапия клозапином, продолжавшаяся более 18 недель, была прервана на срок более 3 дней (но менее 4 недель), показан еженедельный контроль числа лейкоцитов в крови в течение дополнительных 6 недель.

Если никаких нарушений не выявлено, можно перейти на контроль показателей крови с интервалом 4 недели (но не реже). Если же терапия клозапином была прервана на 4 недели или более, в последующие 18 недель лечения показатели крови следует

превышает возможный риск. Такие пациенты перед началом лечения должны быть тщательно обследованы гематологом.

Перед применением клозапина у пациентов с низким числом лейкоцитов, обусловленным доброкачественной этнической нейтропенией, следует получить согласие гематолога.

Мониторинг числа лейкоцитов и АЧН

За 10 дней до начала лечения клозапином следует определить число лейкоцитов и других форменных элементов крови, чтобы убедиться, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями (число лейкоцитов $\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]) и АЧН $\geq 2 \times 10^9/\text{л}$ [$2000/\text{мм}^3$]). В течение первых 18 недель лечения число лейкоцитов и АЧН следует определять каждую неделю, а в ходе дальнейшего лечения - не реже 1 раза в месяц; контролировать эти параметры следует и в течение одного месяца после окончательной отмены клозапина. В ходе каждой консультации пациенту, получающему клозапин, необходимо напоминать о том, что при первых признаках лихорадки, боли в горле, других гриппоподобных симптомах и, в особенности, других симптомах инфекционного заболевания, которые могут указывать на нейтропению, он должен немедленно обратиться к лечащему врачу. В подобных случаях следует немедленно определить лейкоцитарную формулу.

Прерывание терапии в связи с негематологическими причинами

Тем пациентам, у которых терапия клозапином, продолжавшаяся более 18 недель, была прервана на срок более 3 дней (но менее 4 недель), показан еженедельный контроль числа лейкоцитов в крови в течение дополнительных 6 недель.

Если никаких нарушений не выявлено, можно перейти на контроль показателей крови с интервалом 4 недели (но не реже). Если же терапия клозапином была прервана на 4 недели или более, в последующие 18 недель лечения показатели крови следует

контролировать еженедельно.

Низкое число лейкоцитов и АЧН

Если в первые 18 недель лечения клозапином число лейкоцитов уменьшается до $3,0-3,5 \times 10^9/\text{л}$ ($3000-3500/\text{мм}^3$) и/или АЧН уменьшается до $1,5-2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1500-2000/\text{мм}^3$), общий анализ крови требуется проводить по крайней мере 2 раза в неделю. То же требование действует и в том случае, если после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $2,5-3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2500-3000/\text{мм}^3$) и/или АЧН уменьшается до $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1000-1500/\text{мм}^3$).

При значительном уменьшении числа лейкоцитов относительно исходного значения, необходимо повторно определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. «Значительное» снижение определяют, как единовременное уменьшение числа лейкоцитов на $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более, либо как суммарное уменьшение на $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более в течение 3-недельного периода.

Клозатин следует немедленно отменить, если в первые 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или АЧН уменьшается до $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), либо если в период после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $<2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($2500/\text{мм}^3$) или АЧН уменьшается до $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$). Впоследствии число лейкоцитов и число других форменных элементов крови следует определять ежедневно, а пациентов следует пристально наблюдать на предмет развития гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на инфекционное заболевание. После отмены клозапина контролировать показатели крови следует до тех пор, пока они не возвратятся к норме.

Если, несмотря на отмену клозапина, число лейкоцитов уменьшилось ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) и/или АЧН уменьшилось ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$), лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога.

контролировать еженедельно.

Низкое число лейкоцитов и АЧН

Если в первые 18 недель лечения клозапином число лейкоцитов уменьшается до $3,0-3,5 \times 10^9/\text{л}$ ($3000-3500/\text{мм}^3$) и/или АЧН уменьшается до $1,5-2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1500-2000/\text{мм}^3$), общий анализ крови требуется проводить по крайней мере 2 раза в неделю. То же требование действует и в том случае, если после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $2,5-3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2500-3000/\text{мм}^3$) и/или АЧН уменьшается до $1,0-1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1000-1500/\text{мм}^3$).

При значительном уменьшении числа лейкоцитов относительно исходного значения, необходимо повторно определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. «Значительное» снижение определяют, как единовременное уменьшение числа лейкоцитов на $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более, либо как суммарное уменьшение на $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или более в течение 3-недельного периода.

Клозатин следует немедленно отменить, если в первые 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $<3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) или АЧН уменьшается до $<1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), либо если в период после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до $<2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($2500/\text{мм}^3$) или АЧН уменьшается до $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$). Впоследствии число лейкоцитов и число других форменных элементов крови следует определять ежедневно, а пациентов следует пристально наблюдать на предмет развития гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на инфекционное заболевание. После отмены клозапина контролировать показатели крови следует до тех пор, пока они не возвратятся к норме.

Если, несмотря на отмену клозапина, число лейкоцитов уменьшилось ниже $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) и/или АЧН уменьшилось ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$), лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога.

По возможности, пациента следует направить в специализированное гематологическое отделение, где возможно размещение его в отдельном боксе и применение ГМ-КСФ или Г-КСФ.

Колониестимулирующий фактор рекомендуется отменить после того, как АЧН вновь увеличится до уровня выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

В случае развития инфекционного заболевания следует немедленно начать антибиотикотерапию в связи с возможностью развития септического шока.

У пациентов, которым клозапин был отменен по причине низкого числа лейкоцитов (см. выше), не рекомендовано повторное применение препарата. Для подтверждения значений гематологических показателей анализ крови рекомендуется проводить два дня подряд, однако клозапин следует отменить уже после получения результатов первого анализа.

В случае развития эозинофилии отменять клозапин рекомендуется, если число эозинофилов превышает $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$), а возобновлять лечение можно только после уменьшения числа эозинофилов до уровня ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

В случае развития тромбоцитопении клозапин рекомендовано отменить, если число тромбоцитов уменьшилось до $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($50000/\text{мм}^3$).

Другие меры предосторожности

Кардиотоксичность

У пациентов с заболеванием сердца препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день - 25 мг в один прием). Дозу следует увеличивать медленно и постепенно. Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы тяжелой степени препарат противопоказан. Пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или у которых при физикальном обследовании выявлены нарушения со стороны сердца, следует направить к специалисту для прохождения дальнейшего обследования, которое должно включать ЭКГ. У таких пациентов клозапин

По возможности, пациента следует направить в специализированное гематологическое отделение, где возможно размещение его в отдельном боксе и применение ГМ-КСФ или Г-КСФ.

Колониестимулирующий фактор рекомендуется отменить после того, как АЧН вновь увеличится до уровня выше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

В случае развития инфекционного заболевания следует немедленно начать антибиотикотерапию в связи с возможностью развития септического шока.

У пациентов, которым клозапин был отменен по причине низкого числа лейкоцитов (см. выше), не рекомендовано повторное применение препарата. Для подтверждения значений гематологических показателей анализ крови рекомендуется проводить два дня подряд, однако клозапин следует отменить уже после получения результатов первого анализа.

В случае развития эозинофилии отменять клозапин рекомендуется, если число эозинофилов превышает $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$), а возобновлять лечение можно только после уменьшения числа эозинофилов до уровня ниже $1,0 \times 10^9/\text{л}$ ($1000/\text{мм}^3$).

В случае развития тромбоцитопении клозапин рекомендовано отменить, если число тромбоцитов уменьшилось до $<50 \times 10^9/\text{л}$ ($50000/\text{мм}^3$).

Другие меры предосторожности

Кардиотоксичность

У пациентов с заболеванием сердца препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день - 25 мг в один прием). Дозу следует увеличивать медленно и постепенно. Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы тяжелой степени препарат противопоказан. Пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или у которых при физикальном обследовании выявлены нарушения со стороны сердца, следует направить к специалисту для прохождения дальнейшего обследования, которое должно включать ЭКГ. У таких пациентов клозапин

следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск. Лечащему врачу следует рассмотреть вопрос о проведении ЭКГ перед началом лечения.

На фоне применения клозапина может возникать ортостатическая гипотензия с обмороком или без него. В редких случаях (примерно у одного пациента из 3000) коллапс может быть тяжелым и сопровождаться остановкой кровообращения и/или дыхания с возможным летальным исходом. Вероятность подобных явлений увеличивается на этапе начального подбора дозы (в особенности в случае быстрого увеличения дозы); очень редко они возникали даже после первого применения клозапина. Подобные осложнения, по-видимому, чаще возникают на фоне применения клозапина одновременно с бензодиазепинами или другими психотропными средствами. В связи с этим в начале лечения клозапином необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение пациента.

Миокардит и кардиомиопатия

В первые два месяца лечения в редких случаях может возникать тахикардия покоя, сопровождающаяся аритмией, одышкой или симптомами сердечной недостаточности; в очень редких случаях названные явления могут возникать и на более поздних этапах лечения. Если подобные симптомы возникают (в особенности в период подбора дозы), следует как можно раньше провести диагностические мероприятия с тем, чтобы исключить миокардит. Симптомы миокардита, вызванного клозапином, также могут напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа. Также отмечались случаи инфаркта миокарда с летальным исходом. Однако из-за тяжелого заболевания сердца, имевшегося у пациентов еще до начала лечения, оценить причинно-следственную связь с применением клозапина представлялось затруднительным.

При подозрении на миокардит или кардиомиопатию клозапин следует немедленно

следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск. Лечащему врачу следует рассмотреть вопрос о проведении ЭКГ перед началом лечения.

На фоне применения клозапина может возникать ортостатическая гипотензия с обмороком или без него. В редких случаях (примерно у одного пациента из 3000) коллапс может быть тяжелым и сопровождаться остановкой кровообращения и/или дыхания с возможным летальным исходом. Вероятность подобных явлений увеличивается на этапе начального подбора дозы (в особенности в случае быстрого увеличения дозы); очень редко они возникали даже после первого применения клозапина. Подобные осложнения, по-видимому, чаще возникают на фоне применения клозапина одновременно с бензодиазепинами или другими психотропными средствами. В связи с этим в начале лечения клозапином необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение пациента.

Миокардит и кардиомиопатия

В первые два месяца лечения в редких случаях может возникать тахикардия покоя, сопровождающаяся аритмией, одышкой или симптомами сердечной недостаточности; в очень редких случаях названные явления могут возникать и на более поздних этапах лечения. Если подобные симптомы возникают (в особенности в период подбора дозы), следует как можно раньше провести диагностические мероприятия с тем, чтобы исключить миокардит. Симптомы миокардита, вызванного клозапином, также могут напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа. Также отмечались случаи инфаркта миокарда с летальным исходом. Однако, из-за тяжелого заболевания сердца, имевшегося у пациентов еще до начала лечения, оценить причинно-следственную связь с применением клозапина представлялось затруднительным.

При подозрении на миокардит или кардиомиопатию клозапин следует немедленно

отменить, а пациента без промедления направить к кардиологу. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях миокардита, в т.ч. с летальными исходами.

Такие же признаки и симптомы могут возникать и на более поздних стадиях лечения, и в очень редких случаях могут быть связаны с кардиомиопатией. В подобных случаях показано дальнейшее обследование. При подтверждении диагноза кардиомиопатии клозапин должен быть отменен.

У пациентов, у которых возникли миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, повторное применение его не рекомендуется.

В ряде случаев одновременно с миокардитом (примерно в 14 % случаев) и перикардитом/перикардальным выпотом отмечалась эозинофилия; однако является ли эозинофилия надежным предиктором кардита, неизвестно.

Возможно развитие недостаточности митрального клапана у пациентов, у которых диагностирована кардиомиопатия на фоне лечения клозапином. Имеются сообщения о случаях развития недостаточности митрального клапана у пациентов с кардиомиопатией, связанной с терапией клозапином. В указанных случаях при двухмерной эхокардиографии отмечена регургитация слабой или средней степени.

У пациентов с болезнью Паркинсона в первые недели лечения следует контролировать артериальное давление в положении стоя и лежа.

При применении клозапина отмечены случаи развития миокардита и кардиомиопатии с летальным исходом. У пациентов, у которых возник миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, не следует проводить повторное лечение данным препаратом. Следует заподозрить диагноз миокардита или кардиомиопатии при развитии таких симптомов, как боль в груди, тахикардия, ощущение сердцебиения, одышка, повышение температуры тела,

отменить, а пациента без промедления направить к кардиологу. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях миокардита, в т.ч. с летальными исходами.

Такие же признаки и симптомы могут возникать и на более поздних стадиях лечения, и в очень редких случаях могут быть связаны с кардиомиопатией. В подобных случаях показано дальнейшее обследование. При подтверждении диагноза кардиомиопатии клозапин должен быть отменен.

У пациентов, у которых возникли миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, повторное применение его не рекомендуется.

В ряде случаев одновременно с миокардитом (примерно в 14 % случаев) и перикардитом/перикардальным выпотом отмечалась эозинофилия; однако является ли эозинофилия надежным предиктором кардита, неизвестно.

Возможно развитие недостаточности митрального клапана у пациентов, у которых диагностирована кардиомиопатия на фоне лечения клозапином. Имеются сообщения о случаях развития недостаточности митрального клапана у пациентов с кардиомиопатией, связанной с терапией клозапином. В указанных случаях при двухмерной эхокардиографии отмечена регургитация слабой или средней степени.

У пациентов с болезнью Паркинсона в первые недели лечения следует контролировать артериальное давление в положении стоя и лежа.

При применении клозапина отмечены случаи развития миокардита и кардиомиопатии с летальным исходом. У пациентов, у которых возник миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, не следует проводить повторное лечение данным препаратом. Следует заподозрить диагноз миокардита или кардиомиопатии при развитии таких симптомов, как боль в груди, тахикардия, ощущение сердцебиения, одышка, повышение температуры тела,

гриппоподобные симптомы, артериальная гипотензия или при появлении изменений на ЭКГ.

Удлинение интервала QT

Как и другие антипсихотические препараты, клозапин рекомендуется с осторожностью применять у пациентов, у которых диагностировано заболевание сердечно-сосудистой системы или удлинение интервала QT в семейном анамнезе.

Как и другие антипсихотические препараты, клозапин рекомендуется с осторожностью применять одновременно с лекарственными препаратами, способными удлинять интервал QTс.

Цереброваскулярные явления

На фоне применения некоторых атипичных антипсихотиков у пациентов с деменцией риск нежелательных цереброваскулярных явлений увеличивался приблизительно в 3 раза. Причина, по которой риск подобных явлений увеличивается, не установлена. Повышенный риск развития подобных явлений нельзя исключить и для других антипсихотических препаратов или для других категорий пациентов. В этой связи клозапин следует с осторожностью применять у пациентов, у которых имеются факторы риска развития инсульта.

Эпилепсия

Клозапин может снижать судорожный порог. Поскольку на фоне применения клозапина отмечались эпилептические судороги, частота и выраженность которых зависели от дозы, пациентов с эпилепсией в анамнезе во время лечения клозапином следует пристально наблюдать. В подобных случаях следует уменьшить дозу препарата и при необходимости начать противосудорожную терапию.

У пациентов с судорожными приступами в анамнезе доза препарата в первый день должна составлять 25 мг 1 раз в сутки; дальнейшее увеличение дозы следует проводить медленно и постепенно.

Лихорадка

На фоне приема клозапина температура те-

гриппоподобные симптомы, артериальная гипотензия или при появлении изменений на ЭКГ.

Удлинение интервала QT

Как и другие антипсихотические препараты, клозапин рекомендуется с осторожностью применять у пациентов, у которых диагностировано заболевание сердечно-сосудистой системы или удлинение интервала QT в семейном анамнезе.

Как и другие антипсихотические препараты, клозапин рекомендуется с осторожностью применять одновременно с лекарственными препаратами, способными удлинять интервал QTс.

Цереброваскулярные явления

На фоне применения некоторых атипичных антипсихотиков у пациентов с деменцией риск нежелательных цереброваскулярных явлений увеличивался приблизительно в 3 раза. Причина, по которой риск подобных явлений увеличивается, не установлена. Повышенный риск развития подобных явлений нельзя исключить и для других антипсихотических препаратов или для других категорий пациентов. В этой связи клозапин следует с осторожностью применять у пациентов, у которых имеются факторы риска развития инсульта.

Эпилепсия

Клозапин может снижать судорожный порог. Поскольку на фоне применения клозапина отмечались эпилептические судороги, частота и выраженность которых зависели от дозы, пациентов с эпилепсией в анамнезе во время лечения клозапином следует пристально наблюдать. В подобных случаях следует уменьшить дозу препарата и при необходимости начать противосудорожную терапию.

У пациентов с судорожными приступами в анамнезе доза препарата в первый день должна составлять 25 мг 1 раз в сутки; дальнейшее увеличение дозы следует проводить медленно и постепенно.

Лихорадка

На фоне приема клозапина температура те-

ла у пациентов может временно повышаться до 38 °С и выше (с наибольшей вероятностью в первые 3 недели лечения). Как правило, подобная лихорадка является доброкачественной. В ряде случаев она может сопровождаться увеличением или уменьшением числа лейкоцитов.

Пациентов с лихорадкой следует тщательным образом обследовать с целью исключения инфекционного заболевания или агранулоцитоза. В случае высокой лихорадки следует принять во внимание возможность ЗНС.

Если диагностирован ЗНС, следует немедленно отменить клозапин и начать необходимые терапевтические мероприятия.

Клозапин может оказывать седативное действие и вызывать увеличение массы тела, тем самым увеличивая риск тромбозов; по этой причине следует избегать иммобилизации.

Падения

Препарат может вызывать возникновение судорог, сомноленции, постуральной гипотензии, сенсорной и двигательной нестабильности, что может приводить к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. Перед началом терапии антипсихотическими препаратами у пациентов с сопутствующими заболеваниями, состояниями, или получающих одновременную медикаментозную терапию, которые могут усугублять вышеуказанные эффекты, следует оценить риск падений. Следует повторно оценивать данный риск у пациентов, получающих длительную терапию антипсихотическими препаратами.

Антихолинергические эффекты

Клозапин обладает антихолинергической активностью, что может обуславливать побочные эффекты со стороны различных органов и систем организма, поэтому у пациентов с увеличением простаты и закрытоугольной глаукомой препарат следует применять под пристальным наблюдением. Возможно, из-за своего антихолинергического действия клозапин может вызывать

ла у пациентов может временно повышаться до 38 °С и выше (с наибольшей вероятностью в первые 3 недели лечения). Как правило, подобная лихорадка является доброкачественной. В ряде случаев она может сопровождаться увеличением или уменьшением числа лейкоцитов.

Пациентов с лихорадкой следует тщательным образом обследовать с целью исключения инфекционного заболевания или агранулоцитоза. В случае высокой лихорадки следует принять во внимание возможность ЗНС.

Если диагностирован ЗНС, следует немедленно отменить клозапин и начать необходимые терапевтические мероприятия.

Клозапин может оказывать седативное действие и вызывать увеличение массы тела, тем самым увеличивая риск тромбозов; по этой причине следует избегать иммобилизации.

Падения

Препарат может вызывать возникновение судорог, сомноленции, постуральной гипотензии, сенсорной и двигательной нестабильности, что может приводить к падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. Перед началом терапии антипсихотическими препаратами у пациентов с сопутствующими заболеваниями, состояниями, или получающих одновременную медикаментозную терапию, которые могут усугублять вышеуказанные эффекты, следует оценить риск падений. Следует повторно оценивать данный риск у пациентов, получающих длительную терапию антипсихотическими препаратами.

Антихолинергические эффекты

Клозапин обладает антихолинергической активностью, что может обуславливать побочные эффекты со стороны различных органов и систем организма, поэтому у пациентов с увеличением простаты и закрытоугольной глаукомой препарат следует применять под пристальным наблюдением.

Реакции со стороны кишечника

Возможно, из-за своего антихолинергического действия клозапин может вызывать

нарушения перистальтики кишечника, степень выраженности которых варьирует от запора до калового завала, кишечной непроходимости, пареза кишечника, мегаколона и инфаркта/ишемии кишечника. В редких случаях подобные явления приводили к летальному исходу. Пациентов, получающих клозапин, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения запоров и при необходимости своевременно назначать корректирующую терапию с целью предотвращения осложнений.

С особой осторожностью клозапин следует применять у пациентов с заболеваниями толстой кишки или оперативными вмешательствами на органах нижнего этажа брюшной полости в анамнезе, которые одновременно получают препараты, способные вызывать запор (в особенности препараты с антихолинергической активностью, например, различные антипсихотические препараты, антидепрессанты и антипаркинсонические препараты), поскольку последние могут усугубить ситуацию. Запор крайне важно распознавать и активно лечить.

Особая осторожность требуется при рассмотрении вопроса о применении клозапина одновременно с бензодиазепинами (или с другими препаратами центрального действия).

Метаболические нарушения

На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов, в том числе клозапина, отмечались метаболические нарушения, которые могут увеличивать риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушений мозгового кровообращения. К числу таких метаболических нарушений могут относиться гипергликемия, дислипотеинемия и увеличение массы тела. Хотя некоторые метаболические нарушения могут возникать на фоне применения любых атипичных антипсихотических препаратов, каждый препарат этого класса характеризуется своим собственным спектром побочных эффектов.

Скокого действия клозапин может вызывать нарушения перистальтики кишечника, степень выраженности которых варьирует от запора до калового завала, кишечной непроходимости, пареза кишечника, мегаколона и инфаркта/ишемии кишечника. В редких случаях подобные явления приводили к летальному исходу. Пациентов, получающих клозапин, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения запоров и при необходимости своевременно назначать корректирующую терапию с целью предотвращения осложнений. Риск серьезных осложнений запора включает кишечную непроходимость, ишемию кишечника, некротический колит, некроз кишечника.

С особой осторожностью клозапин следует применять у пациентов с заболеваниями толстой кишки или оперативными вмешательствами на органах нижнего этажа брюшной полости в анамнезе, которые одновременно получают препараты, способные вызывать запор (в особенности препараты с антихолинергической активностью, например, различные антипсихотические препараты, антидепрессанты и антипаркинсонические препараты), поскольку последние могут усугубить ситуацию. Запор крайне важно распознавать и активно лечить.

Медицинские работники должны оценить функцию кишечника перед назначением клозапина и избегать его совместного применения с антихолинергическими препаратами, опиоидами и другими лекарственными средствами, вызывающими гипомоторику желудочно-кишечного тракта. Медицинским работникам следует информировать всех пациентов, принимающих клозапин, о риске возникновения запоров и серьезных нежелательных реакций со стороны кишечника опасных для жизни, а также о необходимости потребления достаточного количества жидкости, чтобы предотвратить констипацию. На протяжении всего лечения необходимо опрашивать пациентов о часто-

Гипергликемия

Сообщалось о случаях сахарного диабета и тяжелой гипергликемии (иногда ведущей к кетоацидозу или гиперосмолярной коме), которая возникала даже на фоне применения клозапина у пациентов без гипергликемии в анамнезе. Причинно-следственной связи между этими явлениями и применением клозапина установлено не было, хотя после отмены клозапина у большинства пациентов концентрация глюкозы в крови возвращалась к норме. В небольшом числе случаев отмечалась положительная связь с повторным применением клозапина. Влияние клозапина на метаболизм глюкозы у пациентов с уже имевшимся сахарным диабетом не изучали. У пациентов с сахарным диабетом, которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, следует регулярно определять концентрацию глюкозы в сыворотке крови. У пациентов с факторами риска сахарного диабета (в частности с избыточной массой тела и сахарным диабетом в семейном анамнезе), которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, до начала лечения и периодически в ходе лечения следует определять концентрацию глюкозы крови натошак. Если у пациентов, применяющих клозапин, возникает гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, следует рассмотреть возможность развития нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов, у которых на фоне применения атипичных антипсихотических препаратов возникают симптомы гипергликемии, следует определить концентрацию глюкозы натошак. В некоторых случаях после отмены атипичных антипсихотических препаратов концентрация глюкозы приходила в норму; в других случаях гипергликемия требовала дальнейшего лечения, несмотря на отмену препаратов. У пациентов с выраженной гипергликемией, развившейся на фоне приема клозапина, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

те и качестве их испражнений, наблюдать за пациентами для выявления симптомов потенциальных осложнений, связанных с желудочно-кишечной гипомоторикой, таких как тошнота, вздутие живота, боль в животе, а также рвота. Также при назначении клозапина пациентам с запорами или непроходимостью кишечника в анамнезе следует дополнительно назначать пробиотическое слабительное лечение. Пациентам следует немедленно обратиться к своему лечащему врачу, если дефекация происходит реже, чем обычно, а также в случае, если пациент испытывает тошноту, вздутие живота или боль в животе. Пациенты не должны прекращать прием клозапина, не посоветовавшись предварительно со своим лечащим врачом, так как прекращение лечения может привести к возвращению или ухудшению симптомов шизофрении.

Особая осторожность требуется при рассмотрении вопроса о применении клозапина одновременно с бензодиазепинами (или с другими препаратами центрального действия).

Метаболические нарушения

На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов, в том числе клозапина, отмечались метаболические нарушения, которые могут увеличивать риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушений мозгового кровообращения. К числу таких метаболических нарушений могут относиться гипергликемия, дислиппротеинемия и увеличение массы тела. Хотя некоторые метаболические нарушения могут возникать на фоне применения любых атипичных антипсихотических препаратов, каждый препарат этого класса характеризуется своим собственным спектром побочных эффектов.

Гипергликемия

Сообщалось о случаях сахарного диабета и тяжелой гипергликемии (иногда ведущей к кетоацидозу или гиперосмолярной коме), которая возникала даже на фоне применения клозапина у пациентов без гиперглике-

Дислипотеинемия

У пациентов, применяющих атипичные антипсихотические препараты, включая клозапин, отмечались нарушения показателей липидного обмена. Показатели липидного обмена у таких пациентов рекомендуется контролировать (в начале и регулярно в ходе лечения).

Увеличение массы тела

У пациентов, принимающих атипичные антипсихотические препараты, включая клозапин, отмечалось увеличение массы тела. Следует регулярно контролировать массу тела у таких пациентов.

*Особые категории пациентов**Нарушения функции печени*

Применение атипичных антипсихотических препаратов, в том числе клозапина, у пациентов с заболеваниями печени возможно при регулярном контроле функции печени. Если во время лечения клозапином развиваются симптомы, которые могут указывать на нарушение функции печени (такие как тошнота, рвота или потеря аппетита), следует немедленно определить показатели функции печени. В случае клинически значимого увеличения этих показателей или появления симптомов желтухи лечение клозапином следует прекратить. Возобновить лечение можно только при условии нормализации показателей функции печени. В подобных случаях пациентов следует пристально наблюдать.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день - 25 мг в один прием).

Пациенты в возрасте >60 лет

У пациентов данной возрастной группы лечение рекомендуется начинать с более низкой дозы.

На фоне применения клозапина может возникать ортостатическая гипотензия. Также отмечались редкие случаи тахикардии, которая может не исчезать в течение длительного времени. Данная категория пациентов,

мий в анамнезе. Причинно-следственной связи между этими явлениями и применением клозапина установлено не было, хотя после отмены клозапина у большинства пациентов концентрация глюкозы в крови возвращалась к норме. В небольшом числе случаев отмечалась положительная связь с повторным применением клозапина. Влияние клозапина на метаболизм глюкозы у пациентов с уже имевшимся сахарным диабетом не изучали. У пациентов с сахарным диабетом, которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, следует регулярно определять концентрацию глюкозы в сыворотке крови. У пациентов с факторами риска сахарного диабета (в частности с избыточной массой тела и сахарным диабетом в семейном анамнезе), которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, до начала лечения и периодически в ходе лечения следует определять концентрацию глюкозы крови натощак. Если у пациентов, применяющих клозапин, возникает гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, следует рассмотреть возможность развития нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов, у которых на фоне применения атипичных антипсихотических препаратов возникают симптомы гипергликемии, следует определить концентрацию глюкозы натощак. В некоторых случаях после отмены атипичных антипсихотических препаратов концентрация глюкозы приходила в норму; в других случаях гипергликемия требовала дальнейшего лечения, несмотря на отмену препаратов. У пациентов с выраженной гипергликемией, развившейся на фоне приема клозапина, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата.

Дислипотеинемия

У пациентов, применяющих атипичные антипсихотические препараты, включая клозапин, отмечались нарушения показателей липидного обмена. Показатели липидного обмена у таких пациентов рекомендуется

в особенности, пациенты с нарушением функции сердечно-сосудистой системы, могут быть подвержены этим эффектам в большей степени, чем пациенты более молодого возраста.

Кроме того, некоторые пациенты в возрасте >60 лет могут быть особенно подвержены антихолинергическим эффектам клозапина (например, задержке мочеиспускания и запору).

Психоз/поведенческие расстройства у пациентов в возрасте >60 лет с деменцией

Клозапин не показан для лечения психоза/психотических расстройств у пациентов старше 60 лет с деменцией, так как эффективность и безопасность применения клозапина у пациентов данной категории не доказаны.

На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов у пациентов в возрасте >60 лет с психозом/или поведенческими расстройствами, обусловленными деменцией, увеличивался риск смерти. Анализ данных показал, что у пациентов этой категории риск смерти на фоне применения указанных средств был в 1,6-1,7 раз выше, чем на фоне применения плацебо. К факторам, увеличивающим риск наступления смерти на фоне применения антипсихотических препаратов, относятся: седация, заболевание сердечно-сосудистой системы (например, аритмия, внезапная сердечная смерть) или заболевание легких (например, пневмония с аспирацией или без нее).

Рикошетные симптомы/симптомы отмены

При необходимости резкой отмены клозапина (например, по причине лейкопении) пациента следует тщательно обследовать на предмет возврата психотических симптомов и рикошетных холинергических симптомов, в частности повышенного потоотделения, головной боли, тошноты, рвоты и диареи.

контролировать (в начале и регулярно в ходе лечения).

Увеличение массы тела

У пациентов, принимающих атипичные антипсихотические препараты, включая клозапин, отмечалось увеличение массы тела. Следует регулярно контролировать массу тела у таких пациентов.

Особые категории пациентов

Нарушения функции печени

Применение атипичных антипсихотических препаратов, в том числе клозапина, у пациентов с заболеваниями печени возможно при регулярном контроле функции печени. Если во время лечения клозапином развиваются симптомы, которые могут указывать на нарушение функции печени (такие как тошнота, рвота или потеря аппетита), следует немедленно определить показатели функции печени. В случае клинически значимого увеличения этих показателей или появления симптомов желтухи лечение клозапином следует прекратить. Возобновить лечение можно только при условии нормализации показателей функции печени. В подобных случаях пациентов следует пристально наблюдать.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день - 25 мг в один прием).

Пациенты в возрасте >60 лет

У пациентов данной возрастной группы лечение рекомендуется начинать с более низкой дозы.

На фоне применения клозапина может возникать ортостатическая гипотензия. Также отмечались редкие случаи тахикардии, которая может не исчезать в течение длительного времени. Данная категория пациентов, в особенности пациенты с нарушением функции сердечно-сосудистой системы, могут быть подвержены этим эффектам в большей степени, чем пациенты более молодого возраста.

Кроме того, некоторые пациенты в возрасте

	>60 лет могут быть особенно подвержены антихолинергическим эффектам клозапина (например, задержке мочеиспускания и запору). <i>Психоз/поведенческие расстройства у пациентов в возрасте >60 лет с деменцией</i> Клозапин не показан для лечения психоза/психотических расстройств у пациентов старше 60 лет с деменцией, так как эффективность и безопасность применения клозапина у пациентов данной категории не доказаны. На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов у пациентов в возрасте >60 лет с психозом/или поведенческими расстройствами, обусловленными деменцией, увеличивался риск смерти. Анализ данных показал, что у пациентов этой категории риск смерти на фоне применения указанных средств был в 1,6-1,7 раз выше, чем на фоне применения плацебо. К факторам, увеличивающим риск наступления смерти на фоне применения антипсихотических препаратов, относятся: седация, заболевание сердечно-сосудистой системы (например, аритмия, внезапная сердечная смерть) или заболевание легких (например, пневмония с аспирацией или без нее). <i>Рикошетные симптомы/симптомы отмены</i> При необходимости резкой отмены клозапина (например, по причине лейкопении) пациента следует тщательно обследовать на предмет возврата психотических симптомов и рикошетных холинергических симптомов, в частности повышенного потоотделения, головной боли, тошноты, рвоты и диареи.
--	--

Руководитель дирекции
по регистрации ЛС и БАД
АО «Валента Фарм»



Н.В. Прилипухова