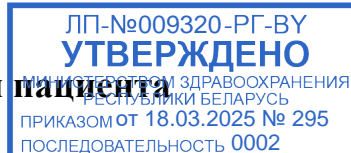


## Листок-вкладыш – информация для пациента



### **Клозапин, 100 мг, таблетки** Клозапин (Clozapine) – 100 мг

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу или работнику аптеки. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

#### **Содержание листка-вкладыша**

1. Что из себя представляет препарат Клозапин и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Клозапин.
3. Прием препарата Клозапин.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Клозапин.
6. Содержимое упаковки и прочие сведения.

#### **1. Что из себя представляет препарат Клозапин и для чего его применяют**

Одна таблетка содержит действующее вещество клозапин – 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа: антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AH02

## **Показания к применению**

***Не принимайте данное лекарственное средство без назначения врача!***

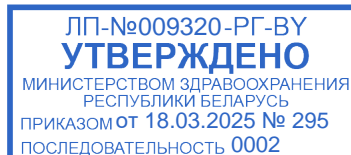
Устойчивая к терапии шизофрения – при резистентности (устойчивости) к терапии стандартными нейролептиками или их непереносимости (экстрапирамидные симптомы или поздняя дискинезия в ответ на их применение).

## **2. О чем следует знать перед приемом препарата Клозапин**

### **2.1. Противопоказания.**

Не принимайте препарат Клозапин:

- если у Вас повышенная чувствительность к клозапину или компонентам препарата;
- если у Вас нет возможности регулярно контролировать показатели крови;
- если у Вас гранулоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе (за исключением гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие химиотерапии);
- если у Вас нарушение функции костного мозга;
- если у Вас эпилепсия, не поддающаяся контролю;
- если у Вас алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния;
- если у Вас сосудистый коллапс, угнетение центральной нервной системы (ЦНС);
- если у Вас тяжелые нарушения со стороны почек или сердца, миокардит;
- если у Вас острые прогрессирующие заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, потерей аппетита или желтухой; печеночная недостаточность;
- если у Вас паралитическая непроходимость кишечника;



- одновременно с приемом других лекарственных препаратов, которые вызывают нарушение кроветворения или продленных нейрореплетиков

## **2.2. Особые указания и меры предосторожности.**

Для профилактики развития гранулоцитопении или агранулоцитоза следует регулярно контролировать количество лейкоцитов и нейтрофилов (еженедельно в первые 18 недель, затем 1 раз в месяц) и в течение 1 месяца. После полной отмены клозапина. Применение клозапина рекомендуется ограничить пациентами, которые не отвечают на лечение другими нейрореплетиками или не переносят их прием, а также пациентами с высоким риском суицидального поведения. Необходимо немедленно обратиться к врачу и сделать общий анализ крови при возникновении любой инфекции, особенно если она напоминает грипп, или у Вас повышена температура тела, боль в горле.

### **Специальные меры предосторожности**

**Гематология:** необходимо обязательно соблюдать следующие меры предосторожности: не применять другие лекарства, нарушающие кроветворение, продленные формы нейрореплетиков. Если у Вас раньше были нарушения кроветворения, предупредите об этом своего врача!

**Мониторинг количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов:** за 10 дней до начала лечения необходимо сделать общий анализ крови. Прием клозапина возможен, только если показатели крови в норме! В дальнейшем анализ следует повторять еженедельно на протяжении первых 18 недель, затем – 1 раз в месяц в течение всего лечения и в течение 1 месяца после полного прекращения применения клозапина. При появлении первых признаков инфекции, повышения температуры тела, боли в горле или других гриппоподобных симптомов – следует немедленно обратиться к врачу и сдать кровь для анализа.

**Прерывание курса терапии из-за причин, не связанных с гематологическими показателями:** если Вы применяли клозапин более

18 недель и у Вас возник перерыв в его приеме от 3 дней до 4 недель, следует еженедельно контролировать показатели крови 6 недель, а потом 1 раз в месяц. Если перерыв в приеме клозапина составил более 4 недель, то кровь следует контролировать еженедельно на протяжении 18 недель.

**Снижение количества лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов:** если в первые 18 недель лечения количество лейкоцитов снижается до  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $3500/\text{мм}^3$ ) –  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) и/или абсолютное количество нейтрофилов снижается до  $2,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $2000/\text{мм}^3$ ) –  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $1500/\text{мм}^3$ ), следует контролировать показатели крови 2 раза в неделю. Аналогичным образом следует поступить, если после 18 недель терапии количество лейкоцитов снижается до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) –  $2,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $2500/\text{мм}^3$ ) и/или абсолютное количество нейтрофилов до  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $1500/\text{мм}^3$ ) –  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $1000/\text{мм}^3$ ).

**Немедленная отмена терапии клозапином.** Если в первые 18 недель терапии количество лейкоцитов  $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) и/или абсолютное число нейтрофилов  $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $1500/\text{мм}^3$ ), или через 18 недель терапии количество лейкоцитов  $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $2500/\text{мм}^3$ ) или абсолютное количество нейтрофилов  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $1000/\text{мм}^3$ ), клозапин необходимо немедленно отменить, ежедневно проводить контроль показателей крови до восстановления показателей, если этого не происходит – необходимо проконсультироваться у гематолога. Применение следует прекратить, если количество эозинофилов превышает  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $3000/\text{мм}^3$ ) и возобновить при его снижении  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  ( $1000/\text{мм}^3$ ). Следует прекратить применение клозапина, если количество тромбоцитов снижается  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  ( $50\,000/\text{мм}^3$ ).

Если у Вас было нарушение показателей крови после приема клозапина – повторно его назначать Вам нельзя!

**Кардиотоксичность.** Если у Вас заболевание сердца, проконсультируйтесь у кардиолога и пройдите ЭКГ перед началом приема клозапина. Во время начала приема клозапина (особенно если Вы

одновременно принимаете другие успокаивающие средства) у Вас может резко снизиться давление. Если у Вас болезнь Паркинсона следует контролировать давление в положении стоя и лежа в первые недели лечения. Применение клозапина связано с повышенным риском развития миокардита, кардиомиопатии, отмечались случаи развития инфаркта миокарда (который может привести к смертельному исходу).

Если у Вас появились симптомы, напоминающие грипп, сердцебиение в покое и одышка (особенно в период повышения дозы клозапина) – немедленно обратитесь к врачу. Если у Вас обнаружат заболевание сердца, вызванное клозапином – его следует немедленно отменить. В таких случаях принимать клозапин больше никогда нельзя!

### **Эпилепсия**

Если у Вас эпилепсия и на прием клозапина возникают судорожные состояния – его дозу следует немедленно снизить. Если у Вас есть заболевания сердца и почек – лечение надо начинать с дозы 12,5 мг в 1-ый день, а повышать дозу очень медленно. Если у Вас есть заболевания печени – необходимо контролировать уровень печеночных ферментов.

### **Цереброваскулярные нежелательные явления**

В группе людей, принимавших антипсихотические средства, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных нежелательных явлений, у людей, страдающих деменцией - приблизительно 3-кратное увеличение риска нарушения мозгового кровообращения. Причина этого явления не выяснена. Клозапин с осторожностью назначается пациентам с факторами риска развития инсульта.

### **Нарушение функции печени**

Если на фоне приема клозапина у Вас появилась тошнота, рвота, потеря аппетита – следует сделать анализ крови и проверить уровень ферментов печени. Если у Вас появилась желтуха или уровень ферментов печени повысился – прием клозапина следует прекратить.

## **Метаболические нарушения**

При приеме клозапина увеличивается риск возникновения метаболического синдрома. Эти явления могут включать нарушение переносимости глюкозы и гипергликемию (повышение уровня глюкозы в крови), дислипидемию и увеличение веса, повлечь за собой развитие сахарного диабета. Поэтому во время приема клозапина периодически следует контролировать уровень глюкозы крови, липидов и массу тела. При обнаружении указанных отклонений следует обратиться к врачу.

## **Другие меры предосторожности**

Во время приема клозапина возможно временное повышение температуры тела выше 38 °С (как правило, в первые 3 недели лечения). Если это произошло – немедленно обратитесь к врачу!

Клозапин может вызвать седативный эффект и увеличение массы тела, это повышает риск развития тромбоза, старайтесь избегать длительной неподвижности.

Если у Вас аденома предстательной железы или глаукома, а также, если Ваш возраст больше 70 лет, прием клозапина может вызвать задержку мочеиспускания, повышение внутриглазного давления. Предупредите об этом своего врача.

Иногда клозапин вызывает запоры и кишечную непроходимость (особенно, если Вы применяете антидепрессанты, препараты для лечения Паркинсонизма или устранения спазмов).

Если Вы применяете другие препараты, влияющие на нервную систему, у Вас может резко снизиться давление. У пожилых пациентов возможно развитие нарушений сердечного ритма.

Клозапин не рекомендован для лечения поведенческих расстройств, связанных с деменцией у пожилых пациентов в возрасте от 60 лет.

## **Синдром «рикошета»/отмены**

После внезапного прекращения приема клозапина (например, при лейкопении) были зарегистрированы рецидивы психотических симптомов, связанных с возобновлением холинергической активности, таких как обильное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея. Поэтому при отмене клозапина необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет возникновения острых реакций отмены лекарственного средства.

### **Вспомогательные вещества**

Препарат содержит лактозу. У пациентов с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией применение клозапина не рекомендуется.

### **2.3. Дети.**

Препарат не назначают детям и подросткам.

### **2.4. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами.**

#### **Фармакодинамические взаимодействия**

Одновременно с клозапином не следует применять препараты, которые оказывают существенное угнетающее влияние на кроветворение, в том числе – продленными формами нейролептиков. Клозапин может усиливать действие алкоголя, антидепрессантов-ингибиторов МАО (мокlobемид, циталопрам), наркотических средств, антигистаминных препаратов, транквилизаторов-бензодиазепинов.

Одновременный прием с препаратами лития может повысить риск развития злокачественного нейролептического синдрома. Усиливает действие спазмолитиков (препараты красавки, отилоний, бускопан, атропин), гипотензивных средств и средств, угнетающих дыхание. Усиливает действие варфарина, дигоксина (требуется коррекция их дозы).

Снижает эффект сосудосуживающих и противоэпилептических средств (требуется коррекция их дозы). При сочетании с препаратами вальпроевой кислоты может вызвать нарушения сознания (делирий).

Клозапин может повышать плазменные концентрации препаратов, характеризующихся высокой степенью связывания с белками (например,

варфарина и дигоксина), может потребоваться коррекция дозы.

Клозапин следует с осторожностью назначать в комбинации с лекарственными средствами, способными увеличивать интервал QT или влиять на электролитный баланс.

### **Фармакокинетические взаимодействия**

Эффект клозапина может измениться, если его применяют совместно с лекарственными средствами, в листке-вкладыше которых указано, что они влияют на функцию ферментов печени. За счет влияния на функцию ферментов печени концентрацию и эффекты клозапина могут усилить циметидин, эритромицин, кларитромицин, азитромицин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, флуоксетин, циталопрам, венлафаксин, противогрибковые препараты, препараты из группы ингибиторов протеаз для лечения ВИЧ-инфекции, кофеин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, эноксацин, омепразол, пантопразол, лансопразол. За счет влияния на функцию ферментов печени концентрацию и эффекты клозапина могут понизить: карбамазепин, рифампицин, фенитоин, курение. Если Вы применяете такие лекарственные средства или курите, сообщите об этом врачу!

Были отдельные сообщения о взаимодействии с ингибиторами протонной помпы (повышенные концентрации клозапина при приеме с омепразолом и пантопразолом или комбинациями лансопразола и пароксетина).

Клозапин может повысить уровень трициклических антидепрессантов, нейролептиков-фенотиазинов, противоаритмических средств класса IC. Может потребоваться снижение дозы таких лекарственных средств.

## **2.5. Применение беременными и кормящими грудью женщинами.**

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Применение клозапина у беременных возможно только в крайнем случае, по решению врача. Клозапин проникает в молоко матери, во время лечения клозапином кормить ребенка грудью нельзя.

### **Женщины репродуктивного возраста**

В результате перехода с другого нейролептика на прием Клозапина возможно восстановление нормальной менструальной функции. Поэтому, чтобы предотвратить возникновение беременности, женщинам детородного возраста следует пользоваться надежными методами контрацепции.

## **2.6. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.**

Клозапин ухудшает реакции пациента и его способность управлять транспортными средствами и пользоваться инструментами или механизмами. Следует избегать вождения автомобиля или работы с механизмами, особенно в первые недели лечения.

## **3. Прием препарата Клозапин**

### **Способ применения и дозы**

Дозу подбирают индивидуально. Следует применять минимальную эффективную дозу. Общую суточную дозу можно делить на неравные дозы, наибольшую из них следует принять перед сном.

**Устойчивая к терапии шизофрения. Подбор дозы:** начальная доза: в 1-й день назначают 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) 1 или 2 раза, на 2-й день 1 или 2 таблетки 25 мг. При хорошей переносимости в течение 2–3 недель дозу повышают каждые сутки на 25–50 мг до дозы 300 мг/сут. Затем дозу можно повышать на 50–100 мг каждые 3–4 дня или раз в неделю.

**Терапевтическая доза:** 300–450 мг/сут в 2–4 приема, иногда до 600 мг/сут.

**Максимальная доза:** 900 мг/сут.

**Поддерживающая доза:** после достижения максимального терапевтического эффекта через 6 месяцев можно предпринять попытку снизить дозу. Если суточная доза не превышает 200 мг, она может быть принята 1 раз вечером.

**Отмена терапии:** в случае запланированного прекращения лечения препаратом рекомендуется постепенное снижение дозы в течение 1–2 недель.

При резкой отмене препарата следует контролировать состояние пациента вследствие риска обострения психотических симптомов (рикошет-синдрома (усиленное потоотделение, головная боль, тошнота, рвота и диарея).

**Возобновление терапии:** если перерыв составил более 2 дней, лечение следует возобновлять так, как это указано в разделе «Подбор дозы».

**Переход с других нейролептиков на клозапин:** клозапин не следует назначать в комбинации с другими нейролептиками. Рекомендуются прекратить лечение другим нейролептиком, постепенно снижая его дозу в течение 1 недели. Лечение клозапином может быть начато, как описано выше, не ранее чем через 24 ч после полного прекращения приема другого нейролептика.

### **Применение у пациентов пожилого возраста**

У пациентов пожилого возраста ( $\geq 60$  лет) рекомендуется начинать лечение с низкой дозы (12,5 мг однократно в первый день) с последующим увеличением дозы не более чем на 25 мг в сутки.

### **Дети и подростки**

Исследования по безопасности и эффективности приема клозапина у данной категории пациентов отсутствуют.

При заболеваниях сердца, почек или печени рекомендуется более низкая начальная доза и более медленное ее повышение.

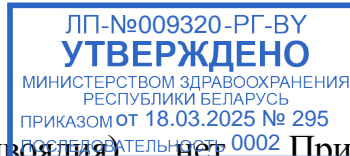
### **Передозировка**

Передозировка представляет серьезную опасность для пациента!

**Признаки передозировки:** сонливость, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, делирий; экстрапирамидные симптомы, судороги, повышенное слюноотделение, расширение зрачка, нечеткость зрения; колебания температуры тела (возможно значительное снижение температуры тела); артериальная гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмия (особенно АВ-блокада и экстрасистолия), нарушение проводимости сердца; аспирационная пневмония, одышка, угнетение или нарушение дыхания; кома, отсутствие или повышение

рефлексов.

**Лечение:** специфического антидота (противоядия) нет. При



возникновении симптомов следует немедленно вызвать медицинскую помощь. Меры помощи включают немедленное и повторное промывание желудка с последующим введением активированного угля в течение 6 ч после применения препарата, наблюдение за функцией дыхания и сердца, постоянный контроль электролитов и кислотно-щелочного равновесия. В случае олигурии или анурии перитонеальный диализ или гемодиализ существенно не ускорит скорость выведения из-за высокого связывания препарата с белками. При антихолинергических эффектах применяют парасимпатомиметические вещества – физостигмин, пиридостигмин или неостигмин, при аритмии – препараты калия, бикарбоната натрия или дигиталиса, в зависимости от симптоматики; хинидин и прокаинамид противопоказаны. В случае артериальной гипотензия проводится инфузия альбумина или плазмозаменителей; допамин и ангиотензин являются наиболее эффективными стимуляторами кровообращения. Эпинефрин и другие  $\beta$ -симпатомиметики противопоказаны (могут увеличить расширение сосудов). При возникновении судорог применяют диазепам или фенитоин медленно внутривенно. Барбитураты длительного действия противопоказаны. Из-за возможности развития задержки реакций за пациентом устанавливается наблюдение в течение не менее 5 дней.

#### **4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

При оценке частоты появления указанных ниже побочных реакций использовались следующие градации: очень часто –  $\geq 1/10$ , часто –  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ , иногда –  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ , редко –  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ , очень редко –  $< 1/10000$ .

**Со стороны кровеносной и лимфатической систем:** часто – лейкопения, нейтропения, эозинофилия, лейкоцитоз, нечасто – агранулоцитоз; редко – лимфопения; очень редко – тромбоцитопения, тромбоцитоз, анемия. Нарушения кроветворения очень опасны! Они возникают как правило в первые 18 недель терапии, но проходят при ранней отмене клозапина. Следует регулярно контролировать количество лейкоцитов в крови.

**Нарушения обмена веществ:** часто/очень часто – увеличение массы тела (4–31 %); редко – нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет; очень редко – тяжелая гипергликемия, кетоацидоз или гиперосмолярная кома; гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

**Нарушения психики:** часто – речевые расстройства; нечасто – заикание; редко – беспокойство, возбуждение; очень редко – обсессивно-компульсивное расстройство.

**Со стороны нервной системы:** очень часто – сонливость и седативный эффект (39–46 %), головокружение (19–27 %); часто – нечеткость зрения, головная боль, тремор, ригидность мышц, акатизия, экстрапирамидные симптомы, эпилептические припадки, судороги, миоклонические подергивания (чаще у пациентов с эпилепсией в анамнезе); редко – спутанность сознания, делирий. При возникновении судорог необходимо снизить дозу и назначить противосудорожную терапию. Следует избегать назначения карбамазепина.

Очень редко – поздняя дискинезия при приеме с другими нейрорептиками, злокачественный нейрорептический синдром (его основные симптомы – скованность мышц, гипертермия, изменения сознания и вегетативная лабильность; при его развитии – препарат следует немедленно отменить).

**Со стороны сердца:** очень часто – тахикардия (25 %, в первые недели); часто – изменения электрокардиограммы (ЭКГ); очень редко – остановка

сердца; частота неизвестна –аритмия, перикардит, кардиомиопатия, миокардит (симптомы напоминают инфаркт миокарда или грипп, возможна одышка и сердцебиение в покое). При возникновении кардиомиопатии или миокардита препарат следует отменить. В очень редких случаях были зарегистрированы явления желудочковой тахикардии и удлинение интервала QT, которые могут быть связаны с желудочковой тахикардией типа «пируэт», хотя убедительная причинно-следственная связь с применением клозапина не выявлена.

**Со стороны сосудистой системы:** часто – артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия, обмороки; редко – тромбоэмболия (включая некроз органов, летальный исход); сосудистый коллапс (особенно при резком повышении дозы) с риском остановки сердца или дыхания.

**Со стороны дыхательной системы:** редко – попадание пищи в дыхательные пути; очень редко – угнетение/остановка дыхания. Единичные случаи пневмонии.

**Со стороны пищеварительной системы:** очень часто – запор (14–25 %), слюнотечение (31–48 %); часто – тошнота, рвота, сухость во рту; редко –нарушение глотания; очень редко – увеличение слюнных желез, непроходимость кишечника, запор.

**Со стороны печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы:** часто – повышение печеночных ферментов; редко – гепатит, желтуха, острый панкреатит; очень редко – фульминантный некроз печени. При развитии желтухи прием препарата немедленно прекратить!

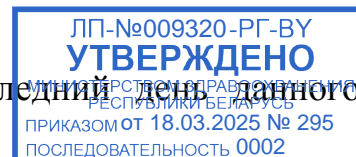
**Со стороны кожи и подкожной клетчатки:** очень редко – кожные реакции.

**Со стороны почек и мочевыводящих путей:** часто – недержание или задержка мочи; очень редко – интерстициальный нефрит, нарушения функции почек, почечная недостаточность.

**Со стороны репродуктивной системы:** очень редко – приапизм,



Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.



Не выбрасывайте препарат в канализацию. Уточните у работника аптеки как утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

Одна таблетка содержит действующего вещества: клозапина – 100 мг; вспомогательные вещества: картофельный крахмал, повидон, кальция стеарат, лактозы моногидрат.

### **Внешний вид препарата Клозапин и содержимое упаковки**

Таблетки от бледно-жёлтого до желтого цвета, круглые, плоскоцилиндрические, с фаской и риской. Допускается наличие вкраплений. Риски предназначена для деления таблетки на две равные части.

### **Упаковка**

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 5 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10×5).

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64  
Тел/факс +375(177) 735612, 731156

**Листок-вкладыш пересмотрен** ноябрь 2021