

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidazam może powodować agranulocytozę. Produkt leczniczy można stosować wyłącznie u pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy nie reagują na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi lub leczenie jest źle tolerowane, lub pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona w przypadku, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1);
- u których liczba neutrofili w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (bezwzględna liczba neutrofili, ANC) i wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) w populacji ogólnej oraz $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$) w przypadku pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN, ang. *benign ethnic neutropenia*) oraz
- u których można dokonywać regularnych oznaczeń całkowitej liczby neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil counts*) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia a następnie co miesiąc w ciągu kolejnych 34 tygodni (do zakończenia pierwszego roku leczenia). Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, częstość kontroli ANC należy zmniejszyć do oznaczania raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy ANC należy oznaczać raz w roku, pod warunkiem że w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła, owrzodzenie jamy ustnej lub gardła) należy natychmiast wykonać oznaczenie ANC. U pacjentów w podeszłym wieku oraz po dołączeniu kwasu walproinowego do klozapiny, zwłaszcza w początkowym okresie, należy rozważyć wykonanie dodatkowych oznaczeń ANC (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zalecając Clopidazam należy ściśle przestrzegać wytycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. W czasie każdej wizyty niezbędne jest przypomnienie pacjentom przyjmującym klozapinę o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku stwierdzenia u siebie początkowych objawów jakiegokolwiek infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię (patrz punkt 4.4).

Clopidazam należy wydawać pacjentom pod ścisłą kontrolą medyczną, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami (patrz punkt 4.4).

Zapalenie mięśnia sercowego

Stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego, które w rzadkich przypadkach prowadzi do zgonu pacjenta. Ryzyko zapalenia mięśnia sercowego jest największe w pierwszych 2 miesiącach leczenia. Rzadko zgłaszano również przypadki kardiomiopatii zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymująca się tachykardia w spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, ból w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).

W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie klozapiną, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie należy ponownie stosować klozapiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clopidogrel, 25 mg, tabletki
Clopidogrel, 50 mg, tabletki
Clopidogrel, 100 mg, tabletki
Clopidogrel, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Clopidogrel, 25 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 25 mg klopidogrelu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 46 mg laktozy.

Clopidogrel, 50 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 50 mg klopidogrelu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 91 mg laktozy.

Clopidogrel, 100 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 100 mg klopidogrelu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 182 mg laktozy.

Clopidogrel, 200 mg, tabletki:
Każda tabletka zawiera 200 mg klopidogrelu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 365 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Clopidogrel, 25 mg: okrągłe, tabletki niepowlekane o średnicy około 6 mm, koloru białego do białego z linią podziału i wytłoczeniem „FC” i „1” po jednej stronie linii podziału i gładkie po drugiej stronie.

Clopidogrel, 50 mg: okrągłe, tabletki niepowlekane o średnicy około 8 mm, koloru białego do białego z wytłoczeniem „FC” i „2” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Clopidogrel, 100 mg: okrągłe, tabletki niepowlekane o średnicy około 10 mm, koloru białego do białego z linią podziału i wytłoczeniem „FC” i „3” po jednej stronie linii podziału i gładkie po drugiej stronie.

Clopidogrel, 200 mg: tabletki niepowlekane o kształcie kapsułki długości około 17 mm i grubości 8 mm, koloru białego do białego z potrójną linią podziału i wytłoczeniem „F” i „C” po jednej stronie i potrójną linią podziału i wytłoczeniem „7” po drugiej stronie.

Tabletki 25 mg: Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Tabletki 100 mg: Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Tabletki 200 mg: Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Schizofrenia oporna na leczenie

Clopidazam jest wskazany w leczeniu pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie oraz pacjentów ze schizofrenią, u których występują ciężkie, niepoddające się leczeniu neurologiczne działania niepożądane po zastosowaniu innych środków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Oporność na leczenie jest definiowana jako brak zadowalającej poprawy klinicznej, mimo stosowania właściwych dawek, przez odpowiedni okres, przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Wskazanie tylko dla mocy 25, 50 i 100 mg:

Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

Clopidazam jest również wskazany w zaburzeniach psychotycznych występujących w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Jeśli tabletki o tej mocy nie umożliwiają pacjentowi przyjęcia przepisanej dawki, dostępne są tabletki o innej mocy. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego, napadów padaczkowych i uspokojenia polekowego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

Stosowanie produktu leczniczego Clopidazam można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których wartość ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) - według standardowych norm.

Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wykazujące farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z klozapiną, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Zamiana leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na leczenie klozapiną

Zasadniczo nie zaleca się podawania klozapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania klozapiny pacjentom przyjmującym doustne leki przeciwpsychotyczne, zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi lekami poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Leczenie pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie

Rozpoczynanie leczenia

12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie leczenia, a następnie 25 mg raz lub dwa razy na dobę w drugiej dobie. W przypadku dobrej tolerancji leku, dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, by uzyskać docelowo dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2 do 3 tygodni. Następnie w razie konieczności, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 mg do 100 mg w odstępach 3 do 4 dni lub, najlepiej, co tydzień.

Zakres dawek terapeutycznych

U większości pacjentów należy spodziewać się, że działanie przeciwpachotyczne wystąpi po podaniu dawek 200 mg do 450 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Całkowiłą dawkę dobową można dzielić na nierówne części, przy czym dawkę większą należy podawać wieczorem przed snem.

Dawka maksymalna

U niektórych pacjentów w celu uzyskania pełnej korzyści klinicznej może być konieczne podanie większych dawek. W takich przypadkach możliwe jest zwiększanie dawki (nie więcej niż o 100 mg jednorazowo) do uzyskania dawki dobowej do 900 mg. Należy jednak pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza napadów drgawkowych), obserwowanych po dawkach większych niż 450 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca

Po uzyskaniu optymalnego działania terapeutycznego, u wielu pacjentów można prowadzić skuteczne leczenie podtrzymujące mniejszymi dawkami. Dlatego zaleca się ostrożne stopniowe zmniejszanie dawki. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy. Jeśli dawka dobowa nie jest większa niż 200 mg, lek można podawać raz na dobę, wieczorem.

Zakończenie leczenia

Przed planowanym zakończeniem leczenia klozapiną, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1 do 2 tygodni. W razie konieczności nagłego przerwania leczenia, należy uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia działań związanych z przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Wznowienie leczenia

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki klozapiny upłynęło więcej niż 2 dni, leczenie należy wznowić podając dawkę 12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, możliwe jest szybsze niż jest to zalecane u pacjentów przyjmujących klozapinę po raz pierwszy, zwiększanie dawki do uzyskania poziomu terapeutycznego. Jednakże u pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej (patrz punkt 4.4), jednak udało się u tych pacjentów ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

Dotyczy tylko mocy 25 mg, 50 mg i 100 mg

Zaburzenia pachotyczne w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne.

Rozpoczęcie leczenia

Dawka początkowa nie może być większa niż 12,5 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 12,5 mg, najwyżej dwukrotnie w ciągu tygodnia, aby uzyskać docelowo dawkę 50 mg w ciągu 2 tygodni. Najlepiej jest podawać całkowitą dawkę dobową raz na dobę, wieczorem.

Zakres dawek terapeutycznych

Dawka podtrzymująca to zwykle 25 mg do 37,5 mg na dobę. Jeśli po leczeniu dawką 50 mg przez co najmniej tydzień nie uzyskano satysfakcjonującej reakcji na leczenie, dawkę należy zwiększać o 12,5 mg co tydzień, zachowując ostrożność.

Dawka maksymalna

Dawkę większą niż 50 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna dawka nie może być większa niż 100 mg na dobę.

Zwiększanie dawki należy ograniczyć lub przenieść w czasie, jeśli wystąpi: niedociśnienie ortostatyczne, nadmierna sedacja czy stan splątania. W czasie pierwszych tygodni leczenia należy kontrolować ciśnienie tętnicze.

Dawka podtrzymująca

Jeśli nastąpi całkowite ustąpienie objawów psychotycznych przez co najmniej 2 tygodnie, możliwe jest zwiększenie dawki leków stosowanych w chorobie Parkinsona, jeśli jest to wskazane ze względu na czynność ruchową. Jeśli w takim przypadku nastąpi nawrót objawów psychotycznych, można zwiększyć dawkę klozapiny o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg na dobę, podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych (patrz powyżej).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 12,5 mg w czasie przynajmniej jednego tygodnia (najlepiej dwóch).

W przypadku wystąpienia neutropenii czy agranulocytozy (patrz punkt 4.4), należy natychmiast przerwać leczenie. W takim przypadku niezbędna jest ostrożność i kontrola psychiatryczna, ponieważ objawy mogą szybko powrócić.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni stosować klozapinę z zachowaniem ostrożności przy regularnym monitorowaniu prób czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klozapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie zostały jeszcze ustalone. Leku nie należy stosować w tej grupie wiekowej do czasu uzyskania dalszych danych.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi

Należy rozpoczynać leczenie od szczególnie małych dawek (12,5 mg podane jednorazowo w pierwszej dobie leczenia), a następnie zwiększać dawkę nie więcej niż o 25 mg na dobę.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Clopizam podaje się doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na klozapinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Wywołana przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji granulocytopenia/agranulocytoza w wywiadzie (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej prowadzoną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem klozapiny w wywiadzie.
- Leczenia klozapiną nie należy rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpyschotycznych w postaci o przedłużonym uwalnianiu (depot).
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego.
- Niekontrolowana padaczka.
- Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki.
- Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależnie od przyczyny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego).
- Czynna choroba wątroby, związana z występowaniem nudności, jadłowstrętu lub żółtaczki; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.

- Niedrożność porażenna jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Agranulocytoza

Clopidazam może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania całkowitej liczby neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil count*). Dlatego konieczne jest zachowanie podanych niżej środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Ze względu na ryzyko związane z zastosowaniem klozapiny, podawanie leku należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazana jest klozapina, jak to zostało opisane w punkcie 4.1 oraz:

- u pacjentów, u których na początku leczenia liczba neutrofili jest prawidłowa (całkowita liczba neutrofili, ANC) i wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) w populacji ogólnej oraz $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$) u pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN) oraz
- pacjentów, u których można dokonywać regularnych pomiarów całkowitej liczby neutrofili (ANC) we krwi, co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia, a następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną u pacjentów należy wykonać badanie krwi (patrz „agranulocytoza”) oraz zebrać wywiad i przeprowadzić badanie przedmiotowe. Pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub nieprawidłowymi wynikami badań serca w badaniu przedmiotowym należy skierować do specjalisty w celu wykonania dalszych badań, w tym np. EKG, a lek można podać tylko wówczas, gdy przewidywane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.3). Lekarz prowadzący powinien rozważyć możliwość wykonania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Zalecając produkt Clopidazam należy ściśle przestrzegać wymogów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

Przed rozpoczęciem leczenia należy upewnić się, jeśli to możliwe, że u pacjenta wcześniej nie występowały hematologiczne działania niepożądane po klozapinie, które spowodowały konieczność przerwania leczenia. Nie należy wydawać recept na lek na okres dłuższy niż czas pomiędzy kolejnymi badaniami krwi.

Jeśli wartość ANC będzie mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$) w jakimkolwiek momencie leczenia klozapiną, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Clopidazam. Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Clopidazam przerwano z powodu zmniejszenia wartości ANC, nie powinni ponownie przyjmować leku.

Podczas każdej wizyty lekarskiej konieczne jest przypomnienie pacjentowi przyjmującemu klozapinę o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia początkowych objawów infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że w razie stwierdzenia tych objawów, powinni oni natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarzom przepisującym klozapinę zaleca się przechowywanie wszystkich wyników morfologii krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu leku tym pacjentom.

Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie mogą przyjmować lek wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci ci powinni być skonsultowani przez hematologa.

Leczenie klozapiną należy szczególnie ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z małą liczbą krwinek białych, wynikającą z łagodnej neutropenii uwarunkowanej etnicznie (BEN). Leczenie należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem. Patrz punkt „Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)”.

Monitorowanie całkowitej liczby neutrofili (ANC)

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia klozapiną należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, aby upewnić się, że lek zostanie zastosowany wyłącznie u pacjentów z $ANC \geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$). Po rozpoczęciu leczenia klozapiną, należy dokonać rutynowej kontroli całkowitej liczby neutrofili, a następnie kontrolować te wartości w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni, a następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać co 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.

Monitorowanie należy prowadzić w opisany sposób przez cały okres leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym jego zakończeniu lub po przywróceniu hematologicznie prawidłowych wyników (patrz „Małe wartości ANC” poniżej). Podczas każdej konsultacji lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi przyjmującemu klozapinę o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia wszelkich objawów infekcji, gorączki, bólu gardła lub innych objawów grypopodobnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych infekcji, należy natychmiast wykonać morfologię krwi z rozmazem.

Małe wartości ANC

Jeśli podczas leczenia klozapiną całkowita liczba neutrofili zmniejszy się do wartości pomiędzy $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) a $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości ANC odpowiednio co najmniej w zakresie $1000\text{--}1500/\text{mm}^3$ ($1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{L}$). Po ustabilizowaniu się wartości ANC lub ustąpieniu zmniejszenia tych wartości, kontrolowanie należy wykonywać co miesiąc przez cały okres leczenia.

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Clopizam liczba leukocytów całkowita/ liczba neutrofili (ANC) będzie mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), podawanie leku należy natychmiast przerwać. W takich przypadkach należy codziennie wykonywać morfologię krwi z rozmazem, a pacjentów należy uważnie monitorować czy nie występują u nich objawy grypopodobne lub inne oznaki zakażenia. Zaleca się potwierdzenie wyników badań hematologicznych wykonując badanie krwi przez dwa kolejne dni. Podawanie klozapiny należy jednak przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników.

Po zaprzestaniu podawania klozapiny konieczna jest ocena hematologiczna, aż do powrotu prawidłowych wartości w badaniach hematologicznych.

Tabela 1.

Morfologia krwi	Konieczne działania
ANC/mm ³ (L)	
≥ 1500 ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Kontynuowanie leczenia klozapiną.

Pomiędzy ≥ 1000 a < 1500 ($\geq 1,0 \times 10^9$ a $< 1,5 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia kłozapiną, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do normalizacji wyników lub zwiększenia wartości, a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.
< 1000 ($< 1,0 \times 10^9$)	Natychmiastowe przerwanie leczenia kłozapiną, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie celem wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać ponownie kłozapiny.

Jeśli po zaprzestaniu podawania kłozapiny obserwuje się dalsze zmniejszanie wartości ANC poniżej $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog.

Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)

U pacjentów z potwierdzoną BEN skorygowany próg ANC konieczny do rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia kłozapiną wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$). Jeśli wartość ANC wynosi między 500 a $999/\text{mm}^3$ ($0,5$ – $0,9 \times 10^9/\text{L}$), kontrole należy przeprowadzać dwa razy w tygodniu. Kłozapinę należy odstawić, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej $500/\text{mm}^3$ ($0,5 \times 10^9/\text{L}$).

Tabela 2. Działania, które należy podjąć w przypadku produktu <nazwa własna> w zależności od wartości ANC u pacjentów z BEN

ANC/ mm^3 (/l)	Konieczne działania
≥ 1000 ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Clopizam
500 – 999 ($0,5 \times 10^9$ – $0,9 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Clopizam, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji lub zwiększenia wartości wyników, a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.
< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Natychmiastowe przerwanie terapii produktem leczniczym Clopizam, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, obserwacja w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać produktu ponownie.

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie przzerwano z powodu niedoboru neutrofili (patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Clopizam.

Lekarzom przepisującym Clopizam zaleca się przechowywanie wszystkich wyników badań krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by zapobiec przypadkowemu podaniu leku tym pacjentom. Jeśli nastąpi całkowite przerwanie leczenia, pacjentów należy kontrolować co tydzień przez 4 tygodnie.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali kłozapinę przez ponad dwa lata, a w wywiadzie nie występowała u nich neutropenia i przerwali leczenie z przyczyn innych niż neutropenia, wznowienie cotygodniowego kontrolowania nie jest konieczne — należy prowadzić kontrole jak przed przerwaniem leczenia, niezależnie od czasu trwania przerwy w leczeniu (tj. kontrolować raz w roku). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych nie trzeba wykonywać kontroli co tydzień przez 4 tygodnie.

U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Clopizam od 18 tygodni do 2 lat lub dłużej niż 2 lata, a w wywiadzie występowała u nich łagodna neutropenia, która nie prowadziła do przerwania leczenia, lub u pacjentów, u których przerwano leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień kontrolować wartość ANC przez kolejne 6 tygodni. Jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, należy monitorować ten parametr w odstępach nie dłuższych niż 4 tygodnie. Jeśli leczenie klozapiną przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe monitorowanie wartości WBC i ANC jest konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić, stopniowo ją zwiększając (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych należy wykonywać kontrole co tydzień przez 4 tygodnie.

W poniższej tabeli 3 podsumowano sposób kontrolowania wartości ANC po przerwaniu leczenia produktem Clopizam.

Tabela 3. Kontrolowanie wartości ANC po wznowieniu leczenia klozapiną po uprzednim przerwaniu leczenia z innych (niehematologicznych) przyczyn

Czas trwania leczenia przed przerwaniem	Epizody neutropenii przed przerwaniem leczenia	Czas trwania przerwy	Zalecany sposób kontrolowania wartości ANC
≥2 lata	Nie	Nieistotny	Harmonogram stosowany przed przerwaniem leczenia (tj. coroczna kontrola).
≥2 lata	Tak	Od 3 dni do <4 tygodni	Co tydzień przez 6 tygodni. Następnie, jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, kontrolować parametry nie rzadziej niż co 4 tygodnie
>18 tygodni – 2 lata	Tak lub nie	Od 3 dni do <4 tygodni	
≥2 lata	Tak	≥4 tygodnie	Co tydzień przez następne 18 tygodni leczenia, następnie co miesiąc i ponownie ustalić dawkę, stopniowo ją zwiększając.
>18 tygodni – 2 lata	Tak lub nie	≥4 tygodnie	

Inne środki ostrożności

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Eozynofilia

W przypadku wystąpienia **eozynofilii** zaleca się przerwanie podawania klozapiny, jeśli liczba eozynofili jest większa niż 3000/mm³ (3,0x10⁹/L). Leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej 1000/mm³ (1,0x10⁹/L).

Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia **małopłytkowości** zaleca się przerwanie leczenia klozapiną, jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż 50 000/mm³ (50x10⁹/L).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia kłozapiną może wystąpić **niedociśnienie ortostatyczne** z omdleniami lub bez omdleń. W rzadkich przypadkach może dojść do głębokiej zapaści, której może towarzyszyć zatrzymanie akcji serca i (lub) oddychania. Występowanie tych zdarzeń jest bardziej prawdopodobne po jednoczesnym zastosowaniu benzodiazepiny lub innych środków psychotropowych (patrz punkt 4.5), a także w trakcie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki w związku ze zbyt szybkim jej zwiększaniem; w bardzo rzadkich przypadkach zdarzenia te mogą wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki leku. Z tego względu, leczenie kłozapiną należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. W pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na plecach.

Analiza baz danych dotyczących bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie kłozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** zwłaszcza, ale nie tylko w pierwszych dwóch miesiącach leczenia. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem. Zgłaszano także przypadki **zapalenia osierdzia/wysięku osierdziowego i kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem kłozapiny; wśród nich były także przypadki śmiertelne. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które ponadto mogą występować, należą objawy grypopodobne. W sytuacji podejrzanego zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie kłozapiną, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

Jeśli u pacjentów podczas leczenia kłozapiną zostanie rozpoznana kardiomiopatia, istnieje możliwość, że rozwinie się u nich niedomykalność zastawki dwudzielnej. Niedomykalność zastawki dwudzielnej zgłaszano w przypadkach kardiomiopatii związanej z leczeniem kłozapiną. W tych przypadkach zgłaszano niedomykalność zastawki dwudzielnej o łagodnej lub umiarkowanej fali zwrotnej, widoczną w echokardiografii dwuwymiarowej (2DEcho) (patrz punkt 4.8).

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu kłozapiny, nie powinni ponownie przyjmować tego leku.

Zawał mięśnia sercowego

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki **zawału serca**, w tym przypadki zakończone zgonem. W większości tych przypadków ustalenie związku przyczynowego było trudne, z uwagi na ciężką współistniejącą chorobę serca i inne możliwe przyczyny.

Wydłużenie odstępu QT

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub występowaniem **wydłużenia odstępu QT** w rodzinie.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując kłozapinę wraz z lekami, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QTc.

Zdarzenia niepożądane w obrębie naczyń mózgowych

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano średnio 3-krotne zwiększenie ryzyka **naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych** w populacji pacjentów z otępieniem, u których zastosowano niektóre atypowe środki przeciwpsychotyczne. Mechanizm zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych populacji pacjentów. Kłozapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie klozapiny może być związane z występowaniem **choroby zakrzepowo-zatorowej** i dlatego należy unikać unieruchomienia pacjentów. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka (ŻChZZ), przed i w trakcie leczenia klozapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka (ŻChZZ) oraz podjąć odpowiednie środki profilaktyczne.

Napady padaczkowe

Pacjenci z padaczką w wywiadzie wymagają ścisłej obserwacji podczas leczenia klozapiną, ponieważ zgłaszano przypadki drgawek zależnych od dawek leku. W takich przypadkach dawkę należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2) i w razie potrzeby, podać leki przeciwpadaczkowe.

Działanie przeciwcholinergiczne

Clopidazam ma działanie przeciwcholinergiczne, które może być przyczyną ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W przypadku **powiększenia gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości przeciwcholinergiczne klozapiny miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia **zaburzeń perystaltyki jelit**, od **zaparcia** do **niedrożności jelit**, **wklinowania kałowego**, **porażennej niedrożności jelita**, **zapalenia wyrostka robaczkowego**, **ostrego rozdęcia okrężnicy** i **zawału/niedokrwienia jelita** (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach przeciwcholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia.

Gorączka

Podczas leczenia klozapiną u pacjentów może wystąpić przemijająca **podwyższona temperatura ciała**, powyżej 38°C, a największą częstość tego działania niepożądanego stwierdzono w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia. Gorączka ta ma zasadniczo charakter łagodny. Czasami może być związana ze zwiększeniem wartości ANC. Pacjenci z gorączką powinni zostać dokładnie przebadani, aby wykluczyć możliwość wystąpienia infekcji lub agranulocytozy.

W przypadku wystąpienia wysokiej gorączki, należy rozważyć możliwość wystąpienia **złośliwego zespołu neuroleptycznego**. Jeśli rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego potwierdzi się, należy natychmiast przerwać stosowanie klozapiny i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Upadki

Clopidazam może powodować drgawki, senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i zaburzenia równowagi, które mogą powodować upadki, i w konsekwencji, złamania i inne urazy. U pacjentów z chorobami, stanami lub przyjmujących leki, które mogą nasilać to działanie należy przeprowadzić analizę ryzyka upadków przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego i powtarzać ją u pacjentów długotrwale leczonych przeciwpsychotycznie.

Wpływ na metabolizm

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak klozapina, było związane z występowaniem zmian metabolicznych, mogących zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych. Te zaburzenia metaboliczne mogą obejmować hiperglikemię, dyslipidemię oraz zwiększenie masy ciała. Podczas, gdy atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą wywoływać pewne zaburzenia metaboliczne, każdy lek z tej klasy posiada w tym zakresie swój własny profil.

Hiperglikemia

Podczas leczenia klozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju cukrzycy lub pogorszenia stanu pacjentów z cukrzycą. Mechanizm tego prawdopodobnego związku nie został jeszcze określony. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmolarną u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie, wśród których odnotowano przypadki śmiertelne. Z dostępnych danych z okresu obserwacji wynika, że przerwanie leczenia klozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie klozapiny wywoływało nawrót tych zaburzeń. Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy, rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni być regularnie monitorowani pod kątem ewentualnego pogorszenia kontroli glikemii. Pacjenci z czynnikami ryzyka cukrzycy (np. otyłością, rodzinnym występowaniem cukrzycy), rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo na początku leczenia, a następnie wykonywać to badanie okresowo w trakcie terapii. Pacjenci, u których wystąpią objawy hiperglikemii podczas leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo. W niektórych przypadkach hiperglikemia ustąpiła po przerwaniu leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, jednak część pacjentów wymaga kontynuacji leczenia przeciwcukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego leku. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia klozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

Dyslipidemia

U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym klozapiną obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów. Zaleca się kontrolę kliniczną, z oznaczeniem wyjściowego stężenia lipidów, a następnie okresowe monitorowanie stężenia lipidów u pacjentów stosujących klozapinę.

Zwiększenie masy ciała

Po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym klozapiny obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się kontrolę masy ciała pacjentów.

Objawy z odbicia, działania po przerwaniu leczenia

W przypadku nagłego przerwania leczenia klozapiną obserwowano reakcje związane z odstawieniem leku, dlatego zaleca się stopniowe odstawianie leku. Jeśli konieczne jest nagłe odstawienie leku (np. z powodu leukopenii), należy uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia ewentualnego nawrotu objawów psychotycznych oraz objawów cholinergiczných z odbicia, takich jak obfite pocenie się, ból głowy, nudności, wymioty i biegunka.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować klozapinę, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia klozapiną wystąpią objawy wskazujące na możliwe **zaburzenia czynności wątroby**, takie jak nudności, wymioty i (lub) jadłowstręt. Jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie wartości prób czynnościowych wątroby (ponad 3-krotność górnej granicy normy) lub jeśli wystąpi żółtaczka, leczenie klozapiną należy przerwać. Leczenie można wznowić (patrz „Wznowienie leczenia” w punkcie 4.2) wyłącznie po normalizacji wyników prób czynnościowych wątroby. W takich przypadkach, po wznowieniu leczenia klozapiną konieczne jest ściśle monitorowanie czynności wątroby.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych zaleca się rozpoczynanie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia kłozapiną może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zgłaszano również przypadki częstoskurczu, który może się utrzymywać. Pacjenci w wieku 60 lat i starsi, zwłaszcza pacjenci z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, mogą być bardziej podatni na te działania.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi mogą być również szczególnie wrażliwi na przeciwocholinergiczne działania kłozapiny, takie jak zatrzymanie moczu lub zaparcia.

Zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych pokazują, że u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nieznacznie zwiększa się ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Brak wystarczających danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana.

Clopidogrel nie jest zatwierdzony we wskazaniu leczenia otępienia związanego z zaburzeniami zachowania.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku ze stosowaniem kłozapiny zgłaszano przypadki wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), która może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach zespołu DRESS i uważnie ich monitorować.

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o występowaniu tej reakcji, należy natychmiast odstawić kłozapinę i rozważyć alternatywne leczenie (odpowiednio dobrane).

Jeśli u pacjenta wystąpił zespół DRESS związany ze stosowaniem kłozapiny, nie wolno w żadnym momencie ponownie rozpoczynać leczenia kłozapiną u tego pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Nie wolno stosować substancji o istotnym działaniu hamującym czynność szpiku kostnego jednocześnie z produktem leczniczym Clopidogrel (patrz punkt 4.3).

Nie wolno stosować długo działających leków przeciwpsychotycznych w postaci depot (mogących mieć działanie mielosupresyjne) jednocześnie z produktem leczniczym Clopidogrel, ponieważ w razie konieczności, np. w przypadku neutropenii, nie można ich szybko usunąć z organizmu, (patrz punkt 4.3).

Nie należy spożywać alkoholu jednocześnie z kłozapiną, ze względu na możliwe nasilenie działania uspokajającego.

Środki ostrożności, w tym modyfikacja dawkowania

Kłozapina może nasilać ośrodkowe działania leków hamujących czynność OUN, takich jak opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Zaleca się szczególną ostrożność, jeśli leczenie kłozapiną rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne środki psychotropowe. U tych pacjentów może występować zwiększone ryzyko zapaści krążeniowej, która w rzadkich przypadkach może być głęboka i może prowadzić do zatrzymania czynności serca i (lub) oddychania. Nie jest jasne, czy zapaści krążeniowej lub oddechowej można zapobiec przez modyfikację dawkowania.

Ze względu na możliwość działania addytywnego konieczna jest ostrożność podczas jednoczesnego podawania substancji o działaniu przeciwocholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne, klozapina może osłabiać działanie zwiększające ciśnienie tętnicze noradrenaliny lub innych środków o właściwościach alfa-adrenomimetycznych oraz znosić działanie presyjne adrenaliny.

Jednoczesne podawanie substancji hamujących aktywność niektórych izoenzymów cytochromu P450 może zwiększać stężenie klozapiny, co może spowodować konieczność zmniejszenia dawki klozapiny, aby zapobiec działaniom niepożądanym. Ma to większe znaczenie w przypadku inhibitorów CYP 1A2, takich jak kofeina (patrz niżej) perazyna oraz selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny - fluoksamina. Niektóre inne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna, paroksetyna i w mniejszym stopniu sertralina, należą do inhibitorów CYP 2D6 i dlatego występowanie istotnych interakcji farmakokinetycznych z klozapiną jest mniej prawdopodobne. Podobnie, mało prawdopodobne jest występowanie interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP 3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, erytromycyna i inhibitory proteazy, jednakże istnieją doniesienia o ich występowaniu. Hormonalne środki antykoncepcyjne (w tym skojarzenie estrogenu i progesteronu lub sam progesteron) należą do inhibitorów CYP 1A2, CYP 3A4 i CYP 2C19. Dlatego też rozpoczynanie lub przerywanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych może wymagać dostosowania dawki klozapiny, indywidualnie dla każdej pacjentki. Ponieważ stężenie klozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może być konieczna modyfikacja dawkowania klozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. W razie nagłego przerwania palenia papierosów, stężenie klozapiny w osoczu może się zwiększyć, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

Zgłaszano przypadki interakcji między cytalopramem i klozapiną, które mogą powodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych klozapiny. Podłoże tej interakcji nie zostało w pełni wyjaśnione.

Jednoczesne przyjmowanie substancji pobudzających aktywność enzymów cytochromu P450 może zmniejszyć osoczowe stężenie klozapiny, co zmniejsza skuteczność leku. Substancje pobudzające enzymy cytochromu P450, powodujące potwierdzone interakcje z klozapiną to np. karbamazepina (nie jest stosowana jednocześnie z klozapiną ze względu na swoje hamujące działanie na szpik), fenytoina i ryfampicyna. Znane induktory CYP 1A2, takie jak omeprazol, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia klozapiny. W przypadku stosowania klozapiny z tymi substancjami należy wziąć pod uwagę prawdopodobne zmniejszenie skuteczności klozapiny.

Inne

Jednoczesne stosowanie litu i innych środków działających na OUN może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Zgłaszano rzadkie, ale ciężkie przypadki napadów drgawkowych, w tym napadów u pacjentów bez padaczki w wywiadzie oraz pojedyncze przypadki majaczenia, jeśli klozapinę podawano z kwasem walproinowym. Działania te są prawdopodobnie wynikiem interakcji farmakodynamicznych, których mechanizm nie został jeszcze ustalony.

Jednoczesne leczenie klozapiną i kwasem walproinowym może zwiększać ryzyko neutropenii oraz zapalenia mięśnia sercowego wywołanego klozapiną. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie klozapiny z kwasem walproinowym, konieczne jest prowadzenie dokładnej obserwacji.

Zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne substancje będące inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. Dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, pochodnymi fenotiazyny i lekami przeciwyrtmicznymi klasy 1c, o których wiadomo, że wiążą się z izoenzymem 2D6 cytochromu P450.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy ostrożnie stosować klozapinę z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QTc lub powodują zaburzenia elektrolitowe.

W Tabeli 4, poniżej, przedstawiono najważniejsze interakcje z klozapiną. Nie jest to pełna lista interakcji.

Tabela 4. Wykaz najczęstszych interakcji z klozapiną

Lek	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym czynność szpiku kostnego (np. karbamazepina, chloramfenikol, sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pirazolonu (np. fenylobutazon), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpsychotyczne (depot) podawane we wstrzyknięciu	Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny.	Klozapiny <u>nie wolno stosować</u> jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym czynność szpiku kostnego (patrz punkt 4.3).
Benzodiazepiny	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania.	Chociaż występowanie interakcji jest rzadkie, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania. Zgłoszenia wskazują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku leczenia skojarzonego lub jeśli klozapina zostaje pacjentom z ustalonym dawkowaniem benzodiazepin.
Leki przeciwcholinergiczne	Klozapina nasila działanie tych leków przez addytywne działanie przeciwcholinergiczne.	Należy obserwować pacjentów, ponieważ mogą wystąpić przeciwcholinergiczne działania niepożądane, np. zaparcia, zwłaszcza, jeśli leki te są stosowane w celu ograniczenia nadmiernego wydzielania śliny.
Leki przeciwnadciśnieniowe	Klozapina może nasilać hipotensyjne działanie tych leków ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania klozapiny z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia niedociśnienia, zwłaszcza w okresie początkowego ustalania dawki.
Alkohol, inhibitory MAO, leki o działaniu hamującym na OUN, w tym opioidy i benzodiazepiny	Nasilone działanie ośrodkowe. Addytywne działanie hamujące na OUN oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, gdy klozapina stosowana jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania klozapiny z innymi środkami działającymi na OUN. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie

		pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Substancje wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Klozapina może spowodować zwiększenie osoczowego stężenia tych substancji ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza.	Pacjentów należy monitorować celem wykrycia działań niepożądanych związanych z tymi lekami, a dawkę leku wiążącego się z białkami należy w razie konieczności zmodyfikować.
Fenytoina	Dodanie fenytoiny do schematu leczenia klozapiną może spowodować zmniejszenie stężenia klozapiny w osoczu.	W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany celem wykrycia zaostrzenia lub nawrotu objawów psychiatrycznych.
Lit	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.	Obserwacja celem wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego.
Induktory CYP1A2 (np. omeprazol)	Jednoczesne stosowanie może zmniejszać stężenie klozapiny.	Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie skuteczności działania klozapiny.
Inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, kofeina, ciprofloksacyna, perazyna lub hormonalne środki antykoncepcyjne (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19))	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klozapiny	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania leków hamujących CYP1A2 lub CYP3A4 ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt zahamowania CYP2C19 może być minimalny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania klozapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność podczas stosowania klozapiny u kobiet w ciąży.

U noworodków, matek przyjmujących leki przeciwpsychotyczne (w tym klozapinę) w trzecim trymestrze ciąży, istnieje ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia, które mogą mieć różne nasilenie i czas trwania. Istnieją doniesienia o wystąpieniu pobudzenia, wzmożonego napięcia mięśniowego, obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i zaburzeń odżywiania u tych noworodków. Należy ściśle monitorować stan noworodka.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wskazują, że klozapina przenika do mleka samic i ma wpływ na karmione piersią potomstwo; z tego względu kobiety przyjmujące klozapinę nie powinny karmić piersią.

Płodność

Ograniczone dostępne dane dotyczące wpływu klozapiny na płodność u ludzi nie są spójne. U samców i samic szczurów klozapina podawana w dawce do 40 mg/kg, co odpowiada dawce 6,4 mg/kg lub około trzykrotności maksymalnej dawki możliwej do podania u ludzi nie wpływała na ich płodność.

Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany terapii innym lekiem przeciwpsychotycznym na leczenie klozapiną może powrócić prawidłowe miesiączkowanie. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie uspokajające i obniżające próg drgawkowy klozapiny, pacjent powinien unikać wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W większości przypadków działania niepożądane klozapiny wynikają z właściwości farmakologicznych. Ważnym wyjątkiem jest ryzyko wywoływania agranulocytozy (patrz punkt 4.4). Ze względu na to ryzyko stosowanie klozapiny należy ograniczyć do schizofrenii opornej na leczenie i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne (tylko moce 25 mg, 50 mg i 100 mg). Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi klozapinę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, choć ciężkich reakcji niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu klozapiny jest agranulocytoza, napady padaczkowe, działania sercowo-naczyniowe i gorączka (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność/uspokojenie polekowe, zawroty głowy, częstoskurcz, zaparcie i nadmierne wydzielanie śliny.

Dane z badań klinicznych wykazały, że różny odsetek pacjentów leczonych klozapiną (od 7,1 do 15,6%) przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem wyłącznie tych zdarzeń, które z racjonalnych powodów mogły być przypisane stosowaniu klozapiny. Do częstszych zdarzeń uważanych za przyczyny przerwania leczenia należały leukopenia, senność, zawroty głowy (z wyjątkiem układowych zawrotów głowy) oraz zaburzenia psychiatryczne.

Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem klozapiny wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Agranulocytoza zasadniczo ustępuje po zaprzestaniu leczenia, jednak może spowodować posocznicę i doprowadzić do śmierci pacjenta. Ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie, konieczne jest monitorowanie wartości ANC (patrz punkt 4.4). W Tabeli 5 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia klozapiną.

Tabela 5. Szacowana częstość występowania agranulocytozy¹

Okres leczenia	Częstość występowania agranulocytozy na 100 000 osobo-tygodni ² obserwacji
Tydzień 0-18	32,0
Tydzień 19-52	2,3
Tydzień 53 i później	1,8

¹Według UK Clorazil Patient Monitoring Service - rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001

²Osobo-czas to suma jednostek czasu, w których pacjenci objęci rejestrem otrzymywali klozapinę przed wystąpieniem agranulocytozy. Na przykład 100 000 osobo-tygodni odpowiada liczbie 1000 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 100 tygodni ($100 \times 1000 = 100\,000$) lub 200 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 500 tygodni ($200 \times 500 = 100\,000$) przed wystąpieniem agranulocytozy.

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w UK Clorazil Patient Monitoring Service - rejestrze zdarzeń w okresie całego życia pacjentów (0-11,6 lat pomiędzy 1989 i 2001) wynosi 0,78%. Większość przypadków (około 70%) występuje w pierwszych 18 tygodniach leczenia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podczas leczenia klozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju lub nasilenia istniejącej cukrzycy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy prowadzącej do kwasicy ketonowej lub śpiączki hiperosmolarnej u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie. Przerwanie leczenia klozapiną najczęściej powodowało normalizację stężenia glukozy, a w kilku przypadkach ponowne podanie klozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy nieinsulinozależnej, jednak hiperglikemię obserwowano również u pacjentów bez znanych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych reakcji niepożądanych należy senność/sedacja oraz zawroty głowy.

Clopiżam może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Lek obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać mioklonie lub uogólnione napady drgawkowe. Objawy te są bardziej prawdopodobne po szybkim zwiększeniu dawki oraz u pacjentów ze współistniejącą padaczką. W takich przypadkach dawkę leku należy zmniejszyć i w razie konieczności wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe. Należy wówczas unikać podawania karbamazepiny ze względu na ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego, a w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych klozapiną może wystąpić majaczenie.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących klozapinę, leczonych innymi środkami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych, poprawiał się.

Zaburzenia serca

W czasie leczenia, a zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii, może wystąpić częstoskurcz i niedociśnienie ortostatyczne z omdleniami lub bez omdleń. Częstość występowania i nasilenie niedociśnienia tętniczego zależy od częstości i stopnia zwiększania dawki. Podczas leczenia klozapiną zgłaszano przypadki występowania zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia tętniczego, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U niewielu pacjentów leczonych klozapiną występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamków T, które normalizują się po przerwaniu leczenia klozapiną. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest jasne. Ponieważ zaburzenia takie widuje się u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, należy wziąć pod uwagę możliwość takiego rozpoznania.

Zgłaszano pojedyncze przypadki zaburzeń rytmu serca, zapalenia osierdza lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki zakończone zgonem. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych 2 miesiącach po

rozpoczęciu leczenia klozapiną. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego zgłaszano przypadki współwystępowania eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdza lub wysięku osierdziowego. Nie wiadomo jednak, czy eozynofilia jest wiarygodnym czynnikiem prognostycznym zapalenia mięśnia sercowego.

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii należą częstoskurcz utrzymujący się w spoczynku, kołatanie serca, zaburzenia rytmu serca, ból w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które mogą ponadto występować, należą objawy grypopodobne.

Znane są przypadki nagłych, niewyjaśnionych zgonów wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, otrzymujących konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne, lecz również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, nieotrzymujących żadnych leków. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących klozapinę.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zaburzenia układu oddechowego

Bardzo rzadko obserwowano depresję oddechową lub zatrzymanie oddychania z towarzyszącą zapaścią krążeniową lub bez zapaści krążeniowej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często występują zaparcia i nadmierne wydzielanie śliny, a często – nudności i wymioty. Bardzo rzadko obserwuje się niedrożność jelit (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach leczenie klozapiną może być związane z dysfagią. Aspirowanie pokarmu do dróg oddechowych może się zdarzyć u pacjentów z dysfagią lub w wyniku ostrego przedawkowania.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Może wystąpić przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a w rzadkich przypadkach – zapalenie wątroby i żółtaczką cholestatyczną. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie klozapiną należy przerwać (patrz punkt 4.4). Zgłaszano rzadkie przypadki występowania ostrego zapalenia trzustki.

Zaburzenia nerek

Zgłaszano pojedyncze przypadki ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, związanego z leczeniem klozapiną.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu priapizmu.

Zaburzenia ogólne

U pacjentów przyjmujących klozapinę w monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub innymi środkami działającymi na OUN odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Obserwowano ostre reakcje związane z przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Nowotwór hematologiczny

Badania epidemiologiczne wykazały, że istnieje zależność między klozapiną a nowotworami hematologicznymi, zależna od skumulowanej dawki i czasu stosowania. W dużym badaniu

kohortowym bezwzględne ryzyko rozwoju nowotworu hematologicznego wynosiło 61 przypadków na 100 000 osobolat wśród pacjentów leczonych kłozapiną, w porównaniu z 41 przypadkami na 100 000 osobolat w grupie przyjmującej inne leki przeciwpsychotyczne, co odpowiada 0,7% wśród osób przyjmujących kłozapinę wobec 0,5% w grupie kontrolnej, przy średnim czasie obserwacji wynoszącym 12,3 roku. Wysoka skumulowana ekspozycja na kłozapinę wiązała się z skorygowanym wskaźnikiem szans (aOR) wynoszącym 3,35 (95% CI: 2,22–5,05), a czas leczenia ≥ 5 lat z aOR wynoszącym 2,94 (95% CI: 2,07–4,17). Zaobserwowano również zależność między skumulowaną dawką a odpowiedzią w przypadku chłoniaka, z aOR wynoszącym 4,06 (95% CI: 2,60–6,33) przy tym samym progu skumulowanej dawki. Nie wiadomo, w jakim stopniu monitorowanie hematologiczne pacjentów leczonych kłozapiną mogło wpłynąć na te szacunki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

W tabeli poniżej (Tabela 6) zestawiono działania niepożądane, o których informacje pochodzą ze spontanicznych doniesień lub z badań klinicznych.

Tabela 6: Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych w doniesieniach spontanicznych i podczas badań klinicznych. Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	Nowotwór hematologiczny
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Posocznica*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia/zmniejszenie liczby leukocytów/neutropenia, eozynofilia, leukocytoza
Niezbyt często	Agranulocytoza
Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Małopłytkowość, nadpłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń*, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS, ang. <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy, otyłość*
Bardzo rzadko	Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Dystymia
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność/uspokojenie, nieukładowe zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/ drgawki/ drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzja, drżenie, sztywność, ból głowy
Niezbyt często	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Rzadko	Splątanie, majaczenie
Bardzo rzadko	Późne dyskinezy, objawy obsesyjno-kompulsyjne

Częstość nieznana	Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurotonus*, zespół niespokojnych nóg*
Zaburzenia oka	
Często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Częstoskurcz
Często	Zmiany w EKG
Rzadko	Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy
Bardzo rzadko	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego*,**, zapalenie mięśnia sercowego*,**, ból w klatce piersiowej/dławica piersiowa*, migotanie przedsionków*, kołatanie serca*, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze
Rzadko	Zakrzepica z zatorowością
Częstość nieznana	Niedociśnienie*, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Aspirowanie pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne, zespół bezdechu sennego*
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej
Częstość nieznana	Wysięk opłucnowy*, zaburzenie drożności nosa*
Zaburzenie żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaparcia, nadmierne wydzielanie śliny
Często	Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko	Dysfagia
Bardzo rzadko	Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ wklonowanie kałowe, powiększenie ślinianek przyusznych
Częstość nieznana	Ostre rozcięcie okrężnicy*,**, zawał/niedokrwienie jelita*,**, martwica jelit*,**, owrzodzenie jelit*,** i perforacja jelit*,**, biegunka*, uczucie dyskomfortu w żołądku/zgaga/niestrawność*, zapalenie okrężnicy*, zapalenie wyrostka robaczkowego *, **, ***
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną
Bardzo rzadko	Piorunująca martwica wątroby
Częstość nieznana	Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność*, zwłóknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepem wątroby*.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Odczyny skórne
Częstość nieznana	Zaburzenia pigmentacji*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rabdomioliza*, osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, tocząc rumieniowaty układowy*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Bardzo rzadko	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana	Niewydolność nerek*, moczenie nocne*

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	
Częstość nieznana	Noworodkowy zespół odstawienia leku (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Priapizm
Częstość nieznana	Wytrysk wsteczny*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu/ regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia
Bardzo rzadko	Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie
Częstość nieznana	Zapalenie błon surowiczych*
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	Upadki (związane z wywołanymi przyjmowaniem klozapiny drgawkami, sennością, niedociśnieniem ortostatycznym, niestabilnością ruchową i zaburzeniami równowagi)*

*Działania niepożądane leku w okresie po wprowadzeniu do obrotu pochodzące z doniesień spontanicznych oraz przypadki opisane w piśmiennictwie.

**Te działania niepożądane czasami prowadziły do zgonu.

*** W tym pęknięcie wyrostka robaczkowego

Obserwowano bardzo rzadkie zdarzenia częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z wielokształtnym częstoskurczem komorowym (*torsades de pointes*), chociaż nie ustalono zależności przyczynowo-skutkowej ze stosowaniem leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

W przypadkach ostrego umyślnego lub przypadkowego przedawkowania klozapiny, którego skutki są znane z dotychczasowych doniesień, śmiertelność wynosiła około 12%. Większość zgonów była związana z niewydolnością serca lub zachłystowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek większych niż 2 000 mg. Istnieją doniesienia o pozytywnym wyniku leczenia przedawkowania u pacjentów, którzy przyjęli dawki większe niż 10 000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nieprzyjmujących wcześniej klozapiny, zażycie dawek wynoszących zaledwie 400 mg doprowadziło do zagrażających życiu stanów śpiączki, a w jednym przypadku do zgonu. U małych dzieci, zażycie dawek z zakresu od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę, niezakończone zgonem.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Senność, letarg, arefleksja, śpiączka, splątanie, omamy, pobudzenie, majaczenie, objawy pozapiramidowe, hiperrefleksja, drgawki, nadmierne wydzielanie śliny, rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie, zaburzenia termoregulacji, niedociśnienie, zapaść, częstoskurcz, arytmie serca, zachłystowe zapalenie płuc, duszność, zahamowanie czynności oddechowej lub niewydolność oddechowa.

Leczenie

Brak jest specyficznej odtrutki dla kłozapiny.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego w ciągu pierwszej godziny po zażyciu leku. Dializa otrzewnowa lub hemodializa w leczeniu przedawkowania wydaje się nie być skuteczna. Należy prowadzić leczenie objawowe w warunkach ciągłego monitorowania czynności serca, oddychania, równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. W leczeniu niedociśnienia tętniczego należy unikać podawania adrenalinę ze względu na ryzyko wystąpienia odwrotności efektu presyjnego adrenalinę.

Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionych reakcji pacjenta należy ściśle obserwować przez co najmniej 5 dni po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne, pochodne diazepiny, oksazepiny i tiazepiny; kod ATC: N05AH02.

Mechanizm działania

Wykazano, że kłozapina należy do produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, różnych od klasycznych produktów leczniczych z tej grupy.

W badaniach farmakologicznych związek nie powoduje katalepsji ani nie hamuje stereotypowych zachowań wywołanych przez apomorfina lub amfetaminę. Charakteryzuje się słabym działaniem blokującym receptory dopaminowe D₁, D₂, D₃ i D₅, jednak wykazuje silne działanie wobec receptora D₄.

Działanie farmakodynamiczne

Kłozapina wykazuje silne działanie alfa-adrenolityczne, przeciwocholinergiczne, przeciwhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Kłozapina ma również właściwości antyserotoninergiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W warunkach klinicznych kłozapina powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie innymi produktami leczniczymi. W takich przypadkach kłozapina okazała się skuteczna w łagodzeniu zarówno pozytywnych jak i negatywnych objawów schizofrenii, głównie w krótkoterminowych próbach klinicznych.

W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 319 pacjentów opornych na leczenie, którym kłozapinę podawano przez 12 miesięcy, klinicznie istotną poprawę obserwowano u 37% pacjentów w pierwszym tygodniu leczenia oraz dodatkowo u 44% pacjentów pod koniec 12-miesięcznej terapii. Poprawę rozumiano jako zmniejszenie wyników o około 20% w skali Brief Psychiatric Rating Score (Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej). Ponadto opisano poprawę w niektórych aspektach zaburzeń funkcji poznawczych.

W porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi kłozapina powoduje mniej objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzja. W przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwpsychotycznych, kłozapina nie powoduje lub powoduje niewielkie

zwiększenie stężenia prolaktyny, co pozwala uniknąć takich działań niepożądanych jak ginekomastia, brak miesiączkowania, mlektok i impotencja.

Potencjalnie ciężkimi działaniami niepożądanymi wywołanymi przez kłozapinę są granulocytopenia i agranulocytoza, występujące z szacunkową częstością odpowiednio 3% i 0,7%. Ze względu na ryzyko tych działań, podawanie kłozapiny należy ograniczyć do pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie i pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, u których inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (tylko moce 25 mg, 50 mg i 100 mg) (patrz punkt 4.1) i u których można regularnie wykonywać badania hematologiczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kłozapina jest wchłaniana w 90 do 95%; prędkość i stopień wchłaniania leku są niezależne od przyjmowanego pokarmu.

Kłozapina podlega efektowi pierwszego przejścia w umiarkowanym stopniu, w wyniku czego jego bezwzględna biodostępność wynosi 50 do 60%.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym, w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, maksymalne stężenia we krwi osiągane są po średnio około 2,1 h (zakres: 0,4 do 4,2 h), a objętość dystrybucji wynosi 1,6 l/kg. Kłozapina wiąże się z białkami osocza w 95%.

Metabolizm

Kłozapina jest niemal całkowicie metabolizowana przed wydaleniem, głównie przez CYP1 A2, CYP3 A4 oraz w pewnym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6. Z głównych metabolitów leku, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie kłozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej.

Eliminacja

Eliminacja leku przebiega dwufazowo, a średni terminalny okres półtrwania wynosi 12 h (zakres: 6 do 26 h). Po podaniu pojedynczych dawek wynoszących 75 mg, średni terminalny okres półtrwania wynosił 7,9 h; okres ten wydłużył się do 14,2 h po osiągnięciu stanu stacjonarnego przy podawaniu dawek 75 mg codziennie przez 7 dni.

W moczu i kale stwierdza się zaledwie śladowe ilości leku w postaci niezmienionej, około 50% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a 30% - z kałem.

Liniowość/nieliniowość

Zwiększenie dawki z 37,5 mg do 75 mg i 150 mg dwa razy na dobę powodowało zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz zwiększenie maksymalnych i minimalnych stężeń w osoczu, w stanie stacjonarnym, w sposób liniowo proporcjonalny do dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego (toksyczne działanie na reprodukcję, patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon (K30)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PVDC w pudełkach tekturowych pakowane po
25 mg: 7, 14, 28, 30, 40, 50, 100 lub 500 tabletek
50 mg: 28, 30, 40, 50 lub 100 tabletek
100 mg: 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 lub 500 tabletek
200 mg: 40, 100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg: 23947
50 mg: 23948
100 mg: 23949
200 mg: 23950

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.09.2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**