

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy Symcloza może powodować agranulocytozę. Zastosowanie produktu leczniczego należy ograniczyć do pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy nie odpowiadają na leczenie lub leczenie lekami przeciwpsychotycznymi jest przez nich 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 leukocytów krwi w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (liczba białych krwinek we krwi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$), i ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)) oraz
- u których można dokonywać regularnych oznaczeń liczby białych krwinek we krwi (WBC, ang. *white blood cell*) i całkowitej liczby neutrofilii (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w dalszym okresie, przez cały czas trwania leczenia. Monitorowanie WBC i ANC należy kontynuować przez cały czas leczenia i przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Symcloza (patrz punkt 4.4).

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Symcloza muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu. W czasie każdej wizyty niezbędne jest przypomnienie pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Symcloza o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku stwierdzenia u siebie początkowych objawów jakiegokolwiek infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Symcloza 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 śmiertelne przypadki kardiomiopatii (patrz punkt 4.4).

Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje częstoskurcz utrzymujący się w stanie 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 (patrz punkt 4.4). W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Symcloza, 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

Symcloza, 25 mg, tabletki
Symcloza, 50 mg, tabletki
Symcloza, 100 mg, tabletki
Symcloza, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symcloza, 25 mg tabletki

Jedna tabletkę zawiera 25 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (48 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Symcloza, 50 mg tabletki

Jedna tabletkę zawiera 50 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (96 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Symcloza, 100 mg tabletki

Jedna tabletkę zawiera 100 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (192 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Symcloza, 200 mg tabletki

Jedna tabletkę zawiera 200 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (384 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Symcloza, 25 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 6,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC" oraz "1" po obu stronach linii podziału i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Symcloza, 50 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 8,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC2" oraz gładkie po drugiej stronie.

Tabletki nie można podzielić na równe dawki.

Symcloza, 100 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 10,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC" oraz "3" po obu stronach linii podziału i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Symcloza, 200 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, w kształcie kapsułki, o długości ok. 17,0 mm i szerokości ok. 8,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonymi po jednej stronie "F" oraz "C" z trzema liniami podziału oraz z wytłoczoną "7" po drugiej stronie z trzema liniami podziału.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Schizofrenia oporna na leczenie

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

Oporność na leczenie jest definiowana jako brak zadowalającej poprawy klinicznej, mimo zastosowania przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych we właściwych dawkach oraz przez odpowiedni czas.

Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

Produkt leczniczy Symcloza 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 produktu leczniczego Symcloza o innej mocy. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i sedacji konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

Stosowanie produktu leczniczego Symcloza można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których $WBC \geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) a liczba ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) według standardowych norm.

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

Zamiana leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na leczenie produktem leczniczym Symcloza

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

Zaleca się następujące dawkowanie:

Pacjenci 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 potrzeby, 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 przeciwpsychotyczne wystąpi po podaniu dawek 200 mg do 450 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Całkowitą 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 efektu 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 dobową nie jest większa niż 200 mg, lek można podawać raz na dobę, wieczorem.

Zakończenie leczenia

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

Wznowienie leczenia

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Sycloza 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 produkt leczniczy Sycloza po raz pierwszy, zwiększanie dawki do uzyskania poziomu terapeutycznego. Jednakże u tych pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej (patrz punkt 4.4), jednak następnie udało się u nich ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

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

Rozpoczynanie 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 odpowiedzi na leczenie, dawkę można zwiększać o 12,5 mg na 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 przełożyć w czasie, jeśli wystąpią: niedociśnienie ortostatyczne, nadmierna sedacja czy stan splątania. W czasie pierwszych tygodni leczenia należy kontrolować ciśnienie krwi.

Dawka podtrzymująca

Jeśli nastąpi całkowite ustąpienie objawów psychiatrycznych 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 psychiatrycznych, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Symcloza o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg na dobę, podawanej raz na dobę 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 produkt leczniczy Symcloza 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 produktu leczniczego Symcloza u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie zostały jeszcze ustalone. Produktu leczniczego 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 Symcloza podaje się doustnie.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Granulocytopenia/ agranulocytoza w wywiadzie, wywołane przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej stosowaną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem produktu leczniczego Symcloza w wywiadzie.
- Leczenia produktem leczniczym Symcloza nie wolno rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem wywołania agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych w postaci 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.
- Porażenna niedrożność jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Agranulocytoza

Symcloza może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania liczby białych krwinek (WBC, ang. *white blood cell*) oraz całkowitej liczby neutrofilów (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 produktu leczniczego Symcloza, 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 leukocytów jest prawidłowa (liczba WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)), oraz
- u pacjentów, u których można dokonywać regularnych pomiarów liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofilów (ANC) we krwi, co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie. Monitorowanie liczby WBC i ANC należy prowadzić przez cały czas trwania leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Symcloza.

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.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Symcloza muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni 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 WBC będzie mniejsza niż $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub wartość ANC będzie mniejsza niż $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) w jakimkolwiek momencie leczenia produktem leczniczym Symcloza, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Symcloza. Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Symcloza przerwano z powodu zmniejszenia wartości WBC lub ANC, nie powinni ponownie przyjmować leku.

Podczas każdej wizyty lekarskiej konieczne jest przypomnienie pacjentowi przyjmującemu Symcloza 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 Symcloza 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 Symcloza wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci ci powinni być skonsultowani przez hematologa.

Leczenie produktem leczniczym Symcloza należy szczególnie ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z małą liczbą krwinek białych, wynikającą z łagodnej neutropenii uwarunkowanej etnicznie. Leczenie należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem.

Monitorowanie liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofilii (ANC)

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Symcloza należy oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram, aby upewnić się, że lek zostanie przepisany wyłącznie pacjentom z prawidłowymi wartościami leukocytów i ANC [$WBC \geq 3500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) i $ANC \geq 2000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$)]. Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Symcloza, liczbę leukocytów oraz całkowitą liczbę neutrofilii należy kontrolować w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni oraz co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie.

Monitorowanie należy prowadzić przez cały okres leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym jego zakończeniu lub po przywróceniu hematologicznie prawidłowych wyników (patrz „Małe wartości WBC i ANC” poniżej). Podczas każdej konsultacji lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Symcloza 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 oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram.

Małe wartości WBC i ANC

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza, liczba leukocytów zmniejszy się do wartości pomiędzy $3500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) i $3000/mm^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) lub całkowita liczba neutrofilii zmniejszy się do wartości pomiędzy $2000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) i $1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$), pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości WBC i ANC odpowiednio co najmniej w stałym zakresie $3000-3500/mm^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/l$) oraz $1500-2000/mm^3$ ($1,5-2,0 \times 10^9/l$).

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza liczba leukocytów będzie mniejsza niż $3000/mm^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) lub całkowita liczba neutrofilii będzie mniejsza niż $1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$), podawanie leku należy natychmiast przerwać. W takich przypadkach należy codziennie oznaczać liczbę leukocytów i wykonywać leukogram, 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 produktu leczniczego Symcloza należy jednak przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników.

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

Tabela 1

| Morfologia krwi | | Konieczne działania |
|--|---|---|
| WBC/mm ³ (/l) | ANC/mm ³ (/l) | |
| ≥3500 (≥3,5x10 ⁹) | ≥2000 (≥2,0x10 ⁹) | Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Symcloza |
| Pomiędzy ≥3000 a <3500 (≥3,0x10 ⁹ a < 3,5x10 ⁹) | Pomiędzy ≥1500 a <2000 (≥1,5x10 ⁹ a <2,0x10 ⁹) | Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Symcloza, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji wyników w tym zakresie lub zwiększenia wartości WBC i ANC. |
| <3000 (<3,0x10 ⁹) | <1500 (<1,5x10 ⁹) | Natychmiastowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Symcloza, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie celem wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać ponownie produktu leczniczego Symcloza. |

Jeśli po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Symcloza obserwuje się dalsze zmniejszanie wartości WBC poniżej 2000/mm³ (2,0x10⁹/l) lub wartości ANC poniżej 1000/mm³ (1,0x10⁹/l), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog.

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie produktem leczniczym Symcloza przerwano z powodu niedoboru leukocytów lub neutrofilii (patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Symcloza.

Lekarzom przepisującym produkt leczniczy Symcloza zaleca się przechowywanie wszystkich wyników badań krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Symcloza przez ponad 18 tygodni i przerwali leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień kontrolować wartości WBC i ANC przez kolejne 6 tygodni. Jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, można przyjąć schemat monitorowania tych parametrów w odstępach nie dłuższych niż 4 tygodnie. Jeśli leczenie produktem leczniczym Symcloza przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe monitorowanie wartości WBC i ANC jest konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić w drodze stopniowego zwiększania (patrz punkt 4.2).

Inne środki ostrożności

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Eozynofilia

W przypadku wystąpienia **eozynofilii** zaleca się przerwanie podawania produktu leczniczego Symcloza, jeśli liczba eozynofili zwiększy się powyżej $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/l$); leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$).

Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia **małopłytkowości** zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Symcloza, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia produktem leczniczym Symcloza 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 produktem leczniczym Symcloza należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. W pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi w pozycji stojącej i pozycji leżącej na plecach.

Analiza baz danych dotyczących bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie klozapiny 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 klozapiny; 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, gdy podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Symcloza, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

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

Zawał mięśnia sercowego

Ponadto, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki **zawału mięśnia sercowego**. Zawał mięśnia sercowego może być przyczyną zgonu. 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 wywiadzie rodzinnym.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując klozapinę 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. Klozapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie produktu leczniczego Symcloza 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 produktem leczniczym Symcloza należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka (ŻChZZ) oraz podjąć odpowiednie środki profilaktyczne.

Napady padaczkowe

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

Działanie przeciwocholinergiczne

Symcloza ma działanie przeciwocholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **powiększenia gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości antycholinergiczne produktu leczniczego Symcloza miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia zaburzeń **perystaltyki jelit**, od **zaparcia** do **niedrożności jelit**, **wklinowania kałowego** i **porażennej niedrożności 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 antycholinergicznych, 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 produktem leczniczym Symcloza u pacjentów może przemijająco wystąpić **podwyższona temperatura ciała**, powyżej 38°C, przy czym największą częstość tego działania

niepożądanego stwierdzono w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia. Gorączka ta ma zasadniczo charakter łagodny. Czasami może być związana ze zwiększeniem lub zmniejszeniem liczby leukocytów. 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 produktu leczniczego Symcloza i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Zmiany metabolizmu

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym klozapiny, 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 kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

Efekt z odbicia, objawy po przerwaniu leczenia

W przypadku nagłego przerwania leczenia klozapiną obserwowano ostre 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 cholinergicznym 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 produkt leczniczy Sycmloza, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Sycmloza 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 żółtaczką, leczenie produktem leczniczym Sycmloza 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 produktem leczniczym Sycmloza, 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 produktem leczniczym Sycmloza 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 antycholinergiczne działania produktu leczniczego Sycmloza, takie jak zatrzymanie moczu lub zaparcia.

Zwiększona śmiertelność u pacjentów z otępieniem, będących w podeszłym wieku

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.

Produkt leczniczy Sycmloza nie jest zatwierdzony w leczeniu zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

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 Sycmloza (patrz punkt 4.3).

Nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Sycmloza długo działających leków przeciwpsychotycznych w postaci depot (mogących mieć działanie mielosupresyjne), 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 produktem leczniczym Sycmloza, ze względu na możliwe nasilenie działania uspokajającego.

Środki ostrożności w tym modyfikacja dawkowania

Sycmloza może nasilać ośrodkowe działania leków hamujących czynność OUN, takich jak opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Zaleca się szczególną ostrożność, gdy leczenie produktem leczniczym Sycmloza rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne środki psychotropowe. Pacjentów tych może dotyczyć zwiększone ryzyko zapaści

krążeniowej, która w rzadkich przypadkach może być głęboka i może prowadzić do zatrzymania serca i (lub) oddychania. Nie jest jasne, czy zapaści krążeniowej lub oddechowej można zapobiec przez modyfikację dawkowania.

Ze względu na możliwy efekt addycyjny konieczna jest ostrożność podczas jednoczesnego podawania substancji o działaniu antycholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

Ze względu na działanie adrenolityczne, Symcloza może zmniejszać efekt podnoszenia ciśnienia krwi wywoływany przez noradrenalinę lub inne środki o właściwościach alfa-adrenergicznych oraz odwracać efekt presyjny adrenaliny.

Jednoczesne podawanie substancji hamujących działanie niektórych izoenzymów cytochromu P450 może zwiększać stężenie kłozapiny, co może spowodować konieczność zmniejszenia dawki kłozapiny, aby zapobiec działaniom niepożądanym. Ma to większe znaczenie w przypadku inhibitorów CYP 1A2, takich jak kofeina (patrz niżej), perazyna oraz selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny fluwoksamina. Niektóre inne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna, paroksetyna i w mniejszym stopniu sertralina, należą do inhibitorów CYP 2D6 i dlatego występowanie istotnych interakcji farmakokinetycznych z kłozapiną 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 tylko progesteron) są inhibitorami CYP 1A2, CYP 3A4 i CYP 2C19. Z tego względu rozpoczęcie bądź przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, może wymagać dostosowania dawki kłozapiny indywidualnie dla każdej pacjentki. Ze względu na to, że stężenie kłozapiny 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 kłozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. Po nagłym przerwaniu palenia papierosów, stężenie kłozapiny w osoczu może się zwiększyć, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

Zgłaszano przypadki interakcji między cytalopramem i kłozapiną, które mogą powodować zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z kłozapiną. Podłoże tej interakcji nie zostało w pełni wyjaśnione.

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

Inne

Jednoczesne stosowanie litu lub innych środków wpływających na OUN może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Zgłaszano rzadkie, ale ciężkie przypadki napadów padaczkowych, w tym napadów u pacjentów bez padaczki w wywiadzie oraz pojedynczych przypadkach majaczenia, gdy produkt leczniczy Symcloza podawano z kwasem walproinowym. Działania te są prawdopodobnie wynikiem interakcji farmakodynamicznych, których mechanizm nie został jeszcze ustalony.

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 przeciwaritmicznymi klasy 1c, o których wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6.

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

Zestawienie najważniejszych interakcji z produktem leczniczym Symcloza podano w Tabeli 2 poniżej. Nie jest to wyczerpująca lista interakcji.

Tabela 2 Wykaz najczęstszych interakcji z produktem leczniczym Symcloza.

| Lek | Interakcje | Komentarze |
|--|--|---|
| Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol), sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylbutazon), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpsychotyczne (depot) w postaci wstrzykiwań | Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny. | Produktu leczniczego Symcloza <u>nie wolno stosować</u> jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym na szpik kostny (patrz punkt 4.3). |
| Benzodiazepiny | Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania. | Występowanie interakcji jest rzadkie, jednak zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Doniesienia sugerują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku skojarzonego stosowania tych leków, lub gdy produkt leczniczy Symcloza zostaje włączony do już ustabilizowanej terapii benzodiazepiną. |
| Leki antycholinergiczne | Symcloza nasila działanie tych leków poprzez addycyjne działanie przeciwcholinergiczne. | Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia przeciwcholinergicznych działań niepożądanych, np. zaparcia, zwłaszcza, gdy leki te są stosowane w celu ograniczenia nadmiernego wydzielania śliny. |
| Leki przeciwnadciśnieniowe | Symcloza może nasilać hipotensyjne działanie tych leków, ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego. | Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Symcloza z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia niedociśnienia zwłaszcza w okresie początkowego ustalania dawki. |

| | | |
|---|---|--|
| Alkohol, IMAO, leki o działaniu hamującym na OUN, w tym opioidowe leki przeciwbólowe i benzodiazepiny | Nasilenie działań ośrodkowych. Addycyjne działanie hamujące na OUN oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, gdy klozapina stosowana jest jednocześnie z tymi substancjami. | Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy produkt leczniczy Symcloza stosowany jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Należy ostrzec pacjentów przed możliwością addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. |
| Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna) | Symcloza może spowodować zwiększenie osocznego stężenia tych leków, ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza. | Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tych leków, a dawkę leków wiążących się z białkami należy w razie konieczności zmodyfikować. |
| Fenytoina | Dodanie fenytoiny do schematu leczenia produktem Symcloza może spowodować zmniejszenie stężenia klozapiny w osoczu. | W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wykrycia zaostrzenia lub nawrotu objawów psychiatrycznych. |
| Lit | Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego. | Obserwacja w celu wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego. |
| Induktory CYP 1A2 (np. omeprazol) | Jednoczesne stosowanie może zmniejszać stężenie klozapiny. | Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie skuteczności działania klozapiny. |
| Inhibitory CYP 1A2 np. fluwoksamina, kofeina, cyprofloksacyna, 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 produktów leczniczych hamujących CYP1A2 lub CYP3A4, ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt zahamowania CYP2C19 może być niewielki. |

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania klozapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dlatego należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Symcloza kobiecie w czasie ciąży.

U noworodków matek przyjmujących produkty lecznicze przeciwpsychotyczne (w tym Symcloza) w trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia, które mogą różnić się nasileniem i czasem

utrzymywania się po porodzie. Istnieją doniesienia o wystąpieniu pobudzenia, wzmożonego napięcia mięśniowego, obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i trudności w karmieniu u tych noworodków. W związku z tym, noworodki należy starannie monitorować.

Karmienie piersią

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

Płodność

Ograniczone dane dotyczące wpływu klozapiny na płodność u ludzi są niejednoznaczne. U samców i samic szczurów klozapina podawana w dawce do 40 mg/kg m.c., co odpowiada dawce dla ludzi 6,4 mg/kg m.c. lub około 1/3 maksymalnej dopuszczalnej dawki dla osoby dorosłej, nie miała wpływu na płodność.

Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany leczenia innym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym na leczenie produktem leczniczym Symcloza 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 produktu leczniczego Symcloza, należy 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 wywołania agranulocytozy (patrz punkt 4.4). Ze względu na to ryzyko stosowanie klozapiny należy ograniczyć do schizofrenii odpornej na leczenie i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne. Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi klozapinę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, choć ciężkich działań niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi klozapiny jest agranulocytoza, napady padaczkowe, powikłania sercowo-naczyniowe i gorączka (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność/sedacja, 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 produktu leczniczego Symcloza wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Pomimo iż 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 liczby leukocytów (patrz punkt 4.4). W Tabeli 3 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia produktem leczniczym Symcloza.

Tabela 3: Szacowana częstość agranulocytozy¹

| Okres leczenia | Częstość występowania agranulocytozy na 100 000 osobo-tygodni² obserwacji |
|-----------------------|---|
| Tydzień 0-18 | 32,0 |
| Tydzień 19-52 | 2,3 |
| Tydzień 53 i później | 1,8 |

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

² Osobo-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 ($100 \cdot 1000 = 100\,000$) lub 200 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 500 tygodni ($200 \cdot 500 = 100\,000$) przed wystąpieniem agranulocytozy.

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w UK Clozapine 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 działań niepożądanych należy senność, sedacja oraz zawroty głowy.

Symcloza może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Produkt leczniczy obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać drgawki miokloniczne lub napady uogólnione. Objawy te są bardziej prawdopodobne po szybkim zwiększeniu dawki oraz u pacjentów ze współistniejącą padaczką. W takich przypadkach dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć i w razie konieczności, wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe. Należy unikać podawania karbamazepiny ze względu na ryzyko hamowania czynności szpiku kostnego, a w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych produktem leczniczym Symcloza może wystąpić majaczenie.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Symcloza, leczonych innymi środkami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych, poprawiał się podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza.

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 zależy od częstości i stopnia zwiększania dawki. Podczas leczenia klozapiną zgłaszano przypadki występowania zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U niewielu pacjentów leczonych produktem leczniczym Symcloza występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamek 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 arytmii, zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki śmiertelne. 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 osierdzia 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, 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 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 produktem leczniczym Symcloza może być związane z dysfagią. Możliwe jest aspirowanie połkniętego 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 produktem leczniczym Symcloza 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 produktem leczniczym Symcloza.

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 wpływającymi na OUN odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

W tabeli poniżej (Tabela 4) zestawiono działania niepożądane, o których informacje pochodzą ze spontanicznych doniesień lub z badań klinicznych.

Tabela 4: 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).

| 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* |
| Zaburzenia endokrynologiczne | |
| Częstość nieznana | Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy* |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |

| | |
|---|---|
| Często | Zwiększenie masy ciała |
| Rzadko | Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy |
| Bardzo rzadko | Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia |
| Zaburzenia psychiczne | |
| Często | Dyzartria |
| Niezbyt często | Dystymia |
| Rzadko | Pobudzenie, niepokój ruchowy |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo często | Senność, sedacja, zawroty głowy |
| Często | Napady padaczkowe/drgawki/drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzia, 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*, pleurothotonus (niekontrolowane wyginanie ciała w jedną stronę)* |
| Zaburzenia oka | |
| Często | Nieostre widzenie |
| Zaburzenia serca | |
| Bardzo często | Tachykardia |
| 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, który może być śmiertelny*, ból w klatce piersiowej/dusznicza bolesna* |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Często | Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie |
| Rzadko | Zakrzepica z zatorowością |
| Częstość nieznana | 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 |
| Bardzo rzadko | Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej |
| Częstość nieznana | Upośledzenie drożności nosa* |

| Zaburzenia żołądka i jelit | |
|--|--|
| Bardzo często | Zaparcie, 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 | Biegunka*, uczucie dyskomfortu w podbrzuszu/ zgaga/niestrawność*, zapalenie jelita grubego |
| 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 przeszczepieniem wątroby* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo rzadko | Odczyny skórne |
| Częstość nieznana | Zaburzenia pigmentacji* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Częstość nieznana | Osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczeń rumieniowaty* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| Często | Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu |
| Bardzo rzadko | Śródmiąższowe zapalenie nerek |
| Częstość nieznana | Niewydolność nerek*, moczenie nocne* |
| Ciąża, połóg i okres poporodowy | |
| Częstość nieznana | Zespół odstawienia u noworodka (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 |

| | |
|------------------------------|--------------------------|
| Badania diagnostyczne | |
| Rzadko | Zwiększona aktywność CPK |

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

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z częstoskurczem komorowym *typu Torsades de pointes*, chociaż nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Z dotychczas otrzymanych doniesień, w przypadkach ostrego umyślnego lub przypadkowego przedawkowania klozapiny, których skutki są znane, 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 śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z zakresu od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę bez skutków śmiertelnych.

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 produktu leczniczego Symcloza.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego w ciągu pierwszych 6-ciu godzin po zażyciu produktu leczniczego. 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 należy unikać podawania adrenaliny ze względu na ryzyko wystąpienia odwrotności efektu presyjnego adrenaliny.

Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionych reakcji pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 5 dni po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne: diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC: N05A H02.

Mechanizm działania

Wykazano, że Symcloza jest lekiem przeciwpsychotycznym, różniącym się od klasycznych produktów leczniczych z tej grupy.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach klinicznych klozapina powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie innymi produktami leczniczymi. W takich przypadkach klozapina 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 klozapinę 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 klozapina powoduje mniej objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzyja. W przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwpsychotycznych, klozapina nie powoduje lub powoduje niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny, co pozwala uniknąć takich działań niepożądanych jak ginekomastia, brak miesiączkowania, mlekotok i impotencja.

Potencjalnie ciężkimi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez klozapinę są granulocytopenia i agranulocytoza, występujące z szacunkową częstością odpowiednio 3% i 0,7%. Ze względu na ryzyko tych działań, podawanie produktu leczniczego Symcloza 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 (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 klozapina jest wchłaniana w 90 do 95%; prędkość i stopień wchłaniania leku są niezależne od przyjmowanego pokarmu.

Klozapina 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. Klozapina wiąże się z białkami osocza w 95%.

Metabolizm

Klozapina przed wydalaniem jest niemal całkowicie metabolizowana przez CYP1A2 i CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6. Z głównych metabolitów produktu leczniczego, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie klozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej.

Eliminacja

Eliminacja leku przebiega dwufazowo, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 12 h (zakres: 6-26 h). Po podawaniu pojedynczych dawek wynoszących 75 mg, średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 7,9 h; okres ten wydłużył się do 14,2 h po osiągnięciu stanu stacjonarnego po podaniu 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 lub nielineowość

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
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 PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 50, 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg
50 mg
100 mg
200 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO