

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klozapina może powodować agranulocytozę. Zastosowanie leku należy ograniczyć do pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy nie odpowiadają na leczenie lub leczenie lekami przeciwpsychotycznymi 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 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 neutrofilów (ANC, ang. *absolute neutrophil counts*) 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 Ayupil (patrz punkt 4.4).

Lekarze przepisujący klozapinę muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. W czasie każdej wizyty niezbędne jest przypomnienie pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Ayupil 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).

Klozapina 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 utrzymujący się częstoskurcz 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 Ayupil, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przyjmować klozapiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ayupil, 12,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Ayupil, 25 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Ayupil, 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Ayupil, 200 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ayupil, 12,5 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka zawiera 12,5 mg kłozapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 1,6 mg aspartamu (E 951).

Ayupil, 25 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka zawiera 25 mg kłozapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 3,1 mg aspartamu (E 951).

Ayupil, 100 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka zawiera 100 mg kłozapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 12,4 mg aspartamu (E 951).

Ayupil, 200 mg, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Każda tabletka zawiera 200 mg kłozapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej zawiera 24,8 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka ulegająca rozpadowi w jamie ustnej (tabletka)

Ayupil 12,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żółte, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy około 6,5 mm, rozpadające się w jamie ustnej. Tabletki mają wytłoczony napis "C7PN" po jednej stronie i "12.5" po drugiej.

Ayupil 25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żółte, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy około 8 mm, rozpadające się w jamie ustnej. Tabletki mają wytłoczony napisem "C7PN" po jednej stronie i "25" po drugiej.

Ayupil 100 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żółte, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy około 13 mm, rozpadające się w jamie ustnej. Tabletki mają wytłoczony napis "C7PN" po jednej stronie i "100" po drugiej.

Ayupil 200 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej

Żółte, okrągłe, płaskie tabletki o średnicy około 16 mm, rozpadające się w jamie ustnej. Tabletki mają wytłoczony napis "C7PN" po jednej stronie i "200" po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Schizofrenia oporna na leczenie

Produkt leczniczy Ayupil 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.

Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

Produkt leczniczy Ayupin 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. Są dostępne różne dawki produktu leczniczego Ayupil. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i sedacji polekowej konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

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

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

Zamiana leczenia z innych leków przeciwpsychotycznych na leczenie produktem leczniczym Ayupil

Zasadniczo nie zaleca się podawania produktu leczniczego Ayupil w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Ayupil 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 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 zajść potrzeba podania 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 Ayupil, 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 przerywaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Wznowienie leczenia

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Ayupil upłynęły 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 Ayupil 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.

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 należy 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 Ayupil o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg, podawanej raz lub w dwóch podzielonych dawkach na dobę (patrz powyżej).

Zakończenie leczenia

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

W razie 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 Ayupil 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 Ayupil 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 rozpocząć 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

Ayupil podaje się doustnie. Natychmiast po otwarciu blistra lub butelki, należy suchą ręką wyjąć tabletkę i umieścić całą na języku. Rozpad tabletek występuje szybko w ślinie.

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 produktu leczniczego Ayupil w wywiadzie.
- Leczenia produktem leczniczym Ayupil nie należy rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych w postaci depot.
- Upośledzenie 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

Klozapina 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 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 produktu leczniczego Ayupil, 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 neutrofili (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 Ayupil.

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną u pacjentów należy wykonać badanie krwi 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 klozapinę muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

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 Ayupil, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Ayupil. Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Ayupil przerwano z powodu zmniejszenia wartości WBC lub ANC, nie mogą ponownie przyjmować leku.

Podczas każdej wizyty lekarskiej konieczne jest przypomnienie pacjentowi przyjmującemu Ayupil 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, muszą natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarzom przepisującym Ayupil 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 Ayupil wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci ci powinni odbyć konsultację u hematologa.

Leczenie produktem leczniczym Ayupil 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 neutrofili (ANC)

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Ayupil należy określić liczbę i wzór odsetkowy leukocytów, aby upewnić się, że lek zostanie przepisany wyłącznie pacjentom z prawidłowymi wartościami leukocytów i ANC [$\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)]. Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ayupil, należy dokonać rutynowej kontroli liczby leukocytów oraz całkowitej liczby neutrofili, a następnie kontrolować te wartości 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 Ayupil 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 Ayupil, liczba leukocytów zmniejszy się do wartości pomiędzy $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości pomiędzy $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) i $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), pacjent musi zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości WBC i ANC co najmniej w zakresie, odpowiednio, $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$) oraz $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$).

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Ayupil liczba leukocytów będzie mniejsza niż $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub całkowita liczba neutrofilów będzie mniejsza niż $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), podawanie leku należy natychmiast przerwać. W takich przypadkach należy codziennie oznaczać liczbę leukocytów i ich wzór odsetkowy, 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 Ayupil należy jednak przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników.

Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Ayupil 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 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ayupil
Pomiędzy ≥ 3000 a < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ a $< 3,5 \times 10^9$)	Pomiędzy ≥ 1500 a < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ a $< 2,0 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Ayupil, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji wyników lub zwiększenia wartości WBC i ANC
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Natychmiastowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Ayupil, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie celem wykrycia objawów infekcji. Nie podawać ponownie produktu leczniczego Ayupil.

Jeśli po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Ayupil obserwuje się dalsze zmniejszanie wartości WBC poniżej $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) lub wartości ANC poniżej $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog.

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie przerwano z powodu niedoboru leukocytów lub neutrofilów (patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Ayupil.

Lekarzom przepisującym Ayupil zaleca się przechowywanie wszystkich wyników badań krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu leku tym pacjentom.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali Ayupil 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 Ayupil 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).

Eozynofilia

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

Małopłytkowość

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia produktem Ayupil 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 Ayupil należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim. 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 produktu leczniczego Ayupil wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, ale nie ogranicza się tylko do tego okresu. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem. Zgłaszano także przypadki **zapalenia osierdza/wysięku osierdziowego i kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem produktu leczniczego Ayupil; 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 produktem leczniczym Ayupil, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przyjmować leku Ayupil. Jeśli u pacjentów podczas leczenia produktem leczniczym Ayupil zostanie rozpoznana kardiomiopatia, istnieje możliwość, że rozwinię u nich niedomykalność zastawki dwudzielnej. Niedomykalność zastawki dwudzielnej zgłaszano w przypadkach kardiomiopatii związanej z leczeniem produktem leczniczym Ayupil. 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 produktu Ayupil.

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.

Działania niepożądane w obrębie naczyń mózgowych

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano średnio 3-krotne zwiększenie **ryzyka zdarzeń naczyniowo-mózgowych** w populacji pacjentów z otępieniem, u których zastosowano niektóre atypowe leki 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 mózgu.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie produktu leczniczego Ayupil 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 Ayupil 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 Ayupil, 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

Ayupil ma działanie przeciwcholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **rozrostu gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości przeciwcholinergiczne produktu leczniczego Ayupil miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia **zaburzeń perystaltyki jelit, od zaparcia do niedrożności jelit, powstawania kamieni kałowych, porażennej niedrożności jelita, 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 produktem leczniczym Ayupil u pacjentów może przejściowo 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 razie pojawienia się wysokiej gorączki, należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwego zespołu **neuroleptycznego**. Jeśli rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego się potwierdzi, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Ayupil i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Upadki

Ayupil może powodować drgawki, sennaść, 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.

Zmiany metabolizmu

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak produkt leczniczy Ayupil, 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 kłozapiną 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 kłozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie kłozapiny 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 przeciw cukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego leku. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia kłozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

Dyslipidemia

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

Zwiększenie masy ciała

Po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Ayupil, obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

Efekty z odbicia, działania po przerwaniu leczenia

W razie nagłego przerwania leczenia kłozapiną 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, bóle głowy, nudności, wymioty i biegunka.

Fenyloketonuria

Ayupil tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawierają aspartam, źródło fenyloalaniny, która może być szkodliwa dla osób z fenyloketonurią.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować Ayupil, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Ayupil 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 produktem leczniczym Ayupil 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 Ayupil, 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 Ayupil 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 przeciwcholinergiczne działania produktu leczniczego Ayupil, 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 przeciwpyschotycznymi nieznacznie zwiększa się ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Brak wystarczających danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana.

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

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 Ayupil (patrz punkt 4.3).

Nie wolno stosować długo działających leków przeciwpyschotycznych w postaci depot (mogących mieć działanie mielosupresyjne) jednocześnie z produktem leczniczym Ayupil, 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 Ayupil, ze względu na możliwe

nasilenie działania uspokajającego.

Środki ostrożności w tym modyfikacja dawkowania

Ayupil 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 Ayupil rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne środki psychotropowe. Pacjenci ci mogą podlegać większemu ryzyku zapaści krążeniowej, która w rzadkich przypadkach może być głęboka i 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 przeciwocholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne, klozapina może zmniejszać efekt podnoszenia ciśnienia krwi wywołany przez noradrenalinę lub inne środki o właściwościach pobudzających receptory alfa-adrenergiczne oraz odwracać efekt presyjny adrenaliny.

Jednoczesne podawanie substancji hamujących działanie 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 wychwytu zwrotnego serotoniny fluoksamina. 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 klozapiną jest mniej prawdopodobne. Podobnie, mało prawdopodobne jest występowanie interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP 3A4, takimi jak azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, erytromycyna i inhibitory proteazy, jednakże istnieją doniesienia o ich występowaniu. Hormonalne środki antykoncepcyjne (uwzględniając połączenie estrogeny i progesteronu lub tylko progesteron) są inhibitorami CYP 1A2, CYP 3A4 and CYP 2C19. Z tego względu rozpoczęcie bądź przerwanie terapii hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, może wymagać dostosowania dawki klozapiny w zależności od indywidualnej potrzeby pacjenta. Ze względu na fakt, że stężenie klozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może zajść konieczność modyfikacji dawkowania klozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. W razie nagłego przerwania palenia papierosów, stężenie klozapiny w osoczu może zwiększyć się, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

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

Jednoczesne przyjmowanie substancji pobudzających działanie 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 stosować 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 aktywnych wobec 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 pojedyncze przypadki majaczenia, gdy Ayupil 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. W przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych fenotiazyny i leków przeciwaritmicznych klasy 1c, o których wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6, dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

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

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

Tabela 2 Wykaz najczęstszych interakcji z produktem leczniczym Ayupil

Lek	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol, sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylobutazon, metamizol), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpsychotyczne depot w postaci wstrzykiwań)	Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny.	Klozapiny nie wolno stosować 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 środków. Doniesienia sugerują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku stosowania tych leków w skojarzeniu lub gdy Ayupil zostaje włączony do już ustabilizowanej terapii
Leki przeciwcholinergiczne	Klozapina nasila działanie tych środków poprzez addycyjny efekt przeciwcholinergiczny.	Należy obserwować pacjentów celem wykrycia przeciwcholinergicznego działań niepożądanych, np. zaparcia, zwłaszcza gdy 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 produktu leczniczego Ayupil 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 działania hamujące na OUN oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, gdy klozapina stosowana jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Ayupil z innymi środkami działającymi na OUN. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.
Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Klozapina może spowodować zwiększenie osocznego 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 produktem Ayupil 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 doustne 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 inhibicji 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 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 przepisując Ayupil kobietom w ciąży.

U noworodków matek przyjmujących produkty lecznicze przeciwpsychotyczne (w tym klozapinę) 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 Ayupil nie powinny karmić piersią.

Płodność

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

Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany terapii innym lekiem przeciwpsychotycznym na leczenie produktem leczniczym Ayupil 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 leku Ayupil, pacjent powinien unikać wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów lub obsługa 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 jest ograniczone do schizofrenii opornej 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 innych, rzadko występujących, choć ciężkich reakcji niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać wyłącznie dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu klozapiny są agranulocytoza, napad padaczkowy, działania niepożądane 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 zdarzenia niepożądanego, 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 psychotyczne.

Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem produktu leczniczego Ayupil 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, monitorowanie liczby leukocytów (patrz punkt 4.4) jest obowiązkowe. W Tabeli 3 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia produktem leczniczym Ayupil.

Tabela 3 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 Clozaril 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 Ayupil 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 Clozaril 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 powodowało normalizację stężenia glukozy u większości pacjentów, 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 należą senność/sedacja oraz zawroty głowy.

Ayupil może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Lek obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać napady miokloniczne lub uogólnione napady padaczkowe. 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 produktem leczniczym Ayupil może wystąpić majaczenie.

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

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 produktem leczniczym Ayupil zgłaszano przypadki 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 Ayupil 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 produktem leczniczym Ayupil. 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 produktem leczniczym Ayupil. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego zgłaszano współwystępowanie 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 też mogą występować, należą objawy grypopodobne.

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

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko zgłaszano występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

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 Ayupil 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 żółtaczkę cholestatyczną. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie produktem leczniczym Ayupil należy przerwać (patrz punkt 4.4). Zgłaszano rzadko przypadki ostrego zapalenia trzustki.

Zaburzenia nerek

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie 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).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

W tabeli poniżej (Tabela 4) zestawiono działania niepożądane, o których informowano w spontanicznych doniesieniach lub w badaniach 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).

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*
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	Jąkanie
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność/uspokojenie, nieukładowe zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/ drgawki/ napady miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzyja, 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*, zespół niespokojnych nóg*
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	

Bardzo często Często Rzadko	Częstoskurcz Zmiany w EKG Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy
Bardzo rzadko Częstość nieznana	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca Zawał mięśnia sercowego, czasami prowadzący do zgonu*, zapalenie mięśnia sercowego, czasami prowadzące do zgonu*, ból w klatce piersiowej/dusznica bolesna*, kołatanie serca*, migotanie przedsionków*, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną*
Zaburzenia naczyniowe	
Często Rzadko Częstość nieznana	Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie Zakrzepica z zatorowością Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedociśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Aspiracja pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne, zespół bezdechu sennego* Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej Wysięk opłucnowy*, upośledzenie drożności nosa*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej Dysfagia Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ powstawanie kamieni kałowych, powiększenie ślinianek przyusznych Ostre rozdęcie okrężnicy, czasami prowadzące do zgonu*, zawał/niedokrwienie jelita, czasami prowadzące do zgonu*, biegunka*, uczucie dyskomfortu w żołądku/zgaga/niestrawność*, zapalenie okrężnicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną Piorunująca martwica wątroby 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 Częstość nieznana	Odczyny skórne Zaburzenia pigmentacji*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rabdomioliza*, osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczень rumieniowaty*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu Śródmiąższowe zapalenie nerek 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 Częstość nieznana	Priapizm 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	Podwyższona aktywność 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 zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu pochodzące z raportów spontanicznych oraz przypadków opisanych w piśmiennictwie.

Obserwowano bardzo rzadkie zdarzenia częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z wielokształtnym częstoskurczem komorowym, 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadkach ostrego umyślnego lub przypadkowego przedawkowania produktu leczniczego Ayupil, 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 śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z przedziału 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 Ayupil.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego w ciągu pierwszych 6 godzin 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 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: Neuroleptyki: diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC N05A H02

Mechanizm działania

Wykazano, że klopapina jest lekiem przeciwpsychotycznym różnym od klasycznych neuroleptyków.

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

Klopapina wykazuje silne działanie alfa-adrenolityczne, przeciwoholinergiczne, przeciwhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Ma również właściwości przeciwserotonergiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach klinicznych klopapina powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie innymi produktami leczniczymi. W takich przypadkach klopapina 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 klopapinę 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 klopapina powoduje mniej objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzja. W przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwpsychotycznych, klopapina 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 klopapinę są granulocytopenia i agranulocytoza, występujące z szacunkową częstością odpowiednio 3% i 0,7%. Ze względu na ryzyko tych działań, podawanie klopapiny 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 klopapina jest wchłaniana w 90 do 95%; prędkość i stopień wchłaniania leku są niezależne od przyjmowanego pokarmu.

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

Metabolizm

Klozapina jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydalaniem przez CYP1A2 i CYP3A4 i w mniejszym stopniu, przez CYP2C19 i CYP2D6. Z głównych metabolitów leku, 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 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.

Linijowość lub nieliniowość

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 niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, w oparciu o konwencjonalne badania dotyczące farmakologii bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego (toksyczne działania na reprodukcję, patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Celuloza mikrokryształiczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krospowidon (typ A)

Aspartam (E 951)

Aromat mięty pieprzowej (zawiera maltodekstrynę, sól sodową oktenylobursztynianu skrobiowego (E 1450) i trioctan glicerylu (E 1518))

Żółty tlenek żelaza (E 172)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry PVC/PVDC/Aluminium:

2 lata

Pojemniki HDPE:

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Pojemniki HDPE:

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ayupil 12,5 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są pakowane w:

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Blistry jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium, zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Butelki HDPE z watą bawełnianą lub bez niej, z zakrętką z PP typu „twist-off” z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, do użytku szpitalnego, zawierające 250 lub 500 tabletek.

Ayupil 25 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są pakowane w:

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Blistry jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Butelki HDPE z watą bawełnianą lub bez niej, z zakrętką z PP typu „twist-off” z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, do użytku szpitalnego, zawierające 250 lub 500 tabletek.

Ayupil 100 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są pakowane w:

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Blistry jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Butelki HDPE z watą bawełnianą lub bez niej, z zakrętką z PP typu „twist-off” z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, do użytku szpitalnego, zawierające 250 lub 500 tabletek.

Ayupil 200 mg tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej są pakowane w:

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Blistry jednodawkowe z folii PVC/PVDC/Aluminium zawierające 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 250, 300 lub 500 tabletek.

Butelki HDPE z watą bawełnianą lub bez niej, z zakrętką z PP typu „twist-off” z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, do użytku szpitalnego, zawierające 250 lub 275 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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