

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

- ze schizofrenią, którzy nie odpowiadają na leczenie lub leczenie produktami przeciwpsychotycznymi jest przez nich źle tolerowane, lub pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona w przypadku, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1);
- u których początkowa 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 neutrofili (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. Niezbędne jest kontynuowanie monitorowania WBC i ANC przez cały czas leczenia i przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania klozapiny (patrz punkt 4.4).

Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu. W czasie każdej wizyty niezbędne jest przypomnienie pacjentom przyjmującym klozapinę o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku stwierdzenia u siebie początkowych objawów jakiegokolwiek zakażenia. 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).

Klozapinę należy wydawać pacjentom pod ścisłą kontrolą medyczną i 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. Zwiększone 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 klozapiną, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa (patrz punkt 4.4).

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

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clozapine Aristo, 25 mg, tabletki
Clozapine Aristo, 100 mg, tabletki
Clozapine Aristo, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Clozapine Aristo, 25 mg, tabletki

Każda tabletkę zawiera 25 mg klozapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 53 mg laktozy na tabletkę (w postaci laktozy jednowodnej).

Clozapine Aristo, 100 mg, tabletki

Każda tabletkę zawiera 100 mg klozapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 214 mg laktozy na tabletkę (w postaci laktozy jednowodnej).

Clozapine Aristo, 200 mg, tabletki

Każda tabletkę zawiera 200 mg klozapiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera 428 mg laktozy na tabletkę (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Clozapine Aristo, 25 mg, tabletki

tabletkę

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 6 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Clozapine Aristo, 100 mg, tabletki

tabletkę

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 10 mm, z linią podziału po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Clozapine Aristo, 200 mg, tabletki

tabletkę

Jasnożółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o wymiarach 17,5 mm x 9 mm, z linią podziału po obu stronach.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Schizofrenia oporna na leczenie

Produkt leczniczy Clozapine Aristo 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 właściwych dawek przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych, przepisanych do stosowania przez odpowiedni czas.

Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

Produkt leczniczy Clozapine Aristo 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

Dawka musi być dostosowana indywidualnie. U każdego pacjenta należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę produktu leczniczego. Jeśli tabletki jednej mocy nie umożliwiają pacjentowi przyjęcia przepisanej dawki, dostępne są tabletki tego produktu leczniczego o innej mocy. Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i sedacji.

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

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

Zamiana leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na leczenie klozapiną

Zasadniczo nie zaleca się podawania klozapiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. W przypadku rozpoczynania leczenia klozapiną u pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwpsychotyczne, zaleca się najpierw przerwanie leczenia tymi lekami poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Pacjenci ze schizofrenią oporną na leczenie

Rozpoczynanie leczenia

Dawka początkowa to 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 produktu leczniczego, dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, aby uzyskać docelową dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2 do 3 tygodni. Następnie, jeśli jest taka potrzeba, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 mg do 100 mg co pół tygodnia lub najlepiej, w odstępach tygodniowych.

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 i w takich przypadkach możliwe jest zwiększanie dawki (nie więcej niż o 100 mg jednorazowo) do uzyskania dawki do 900 mg na dobę. Niemniej jednak należy pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza napadów drgawkowych), występujących 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 i 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 kłozapiną, 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 przerywaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Wznowienie leczenia

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki kłozapiny 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 kłozapinę 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

Rozpoczęcie leczenia

Dawka początkowa nie może być większa niż 12,5 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 12,5 mg, nie częściej niż dwukrotnie w ciągu tygodnia, aby uzyskać docelowo dawkę 50 mg do końca drugiego tygodnia. 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 a maksymalna dawka nie może być większa niż 100 mg na dobę.

Zwiększanie dawki należy ograniczyć lub przelożyć 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 kłozapiny 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 (a najlepiej dwóch tygodni).

W przypadku wystąpienia neutropenii czy agranulocytozy (patrz punkt 4.4), leczenie musi zostać natychmiast przerwane. W takiej sytuacji niezbędna jest ostrożność i kontrola psychiatryczna, ponieważ objawy mogą szybko powrócić.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni stosować kłozapinę z zachowaniem ostrożności

przy regularnym monitorowaniu wyników badań czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność klozapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie zostały jeszcze ustalone. Klozapiny 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 Clozapine Aristo podaje się doustnie. Tabletki należy połykać popijając wodą.

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 lub agranulocytoza w wywiadzie, wywołane przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji (z wyjątkiem granulocytopenii lub agranulocytozy związanej z wcześniej stosowaną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem klozapiny w wywiadzie.
- Leczenia klozapiną 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 śpiączkowe.
- 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 żółtaczką; 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 poniżej podanych środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Ze względu na ryzyko związane z zastosowaniem klozapiny, podawanie produktu leczniczego należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazana jest leczenie klozapiną, tak 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 musi być prowadzone przez cały czas trwania leczenia oraz przez 4 tygodnie po

całkowitym zaprzestaniu stosowania klozapiny.

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną należy u pacjentów 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 lek muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze muszą mieć pewność wynikającą z ich najlepszej wiedzy, że u pacjenta nie występowały wcześniej po podaniu klozapiny hematologiczne działania niepożądane, 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 Clozapine Aristo, konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia. Pacjenci, u których leczenie klozapiną przerwano z powodu zmniejszenia wartości WBC lub ANC, nie mogą ponownie przyjmować produktu leczniczego.

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

Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie mogą przyjmować klozapinę wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia tacy pacjenci powinni zostać uważnie skonsultowani przez hematologa. Leczenie klozapiną należy rozpoczynać ze szczególną ostrożnością u pacjentów z małą liczbą krwinek białych, wynikającą z łagodnej neutropenii uwarunkowanej etnicznie i po uprzedniej konsultacji z hematologiem.

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

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia klozapiną należy oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram, aby upewnić się, że klozapina zostanie przepisana 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 klozapiną, liczbę leukocytów oraz całkowitą liczbę neutrofili należy kontrolować w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni oraz co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie.

Monitorowanie musi być prowadzone 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 klozapinę o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia jakichkolwiek 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.

Niskie wartości WBC i ANC

Jeśli podczas leczenia klozapiną, 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 neutrofili 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 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 $3000\text{-}3500/\text{mm}^3 (3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{L})$ oraz $1500\text{-}2000/\text{mm}^3 (1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{L})$.

Jeśli podczas leczenia klozapiną 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 produktu leczniczego 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, ale podawanie klozapiny należy przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników.

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

Tabela 1

Morfologia krwi		Konieczne działania
WBC/ $\text{mm}^3(\text{L})$	ANC/ $\text{mm}^3(\text{L})$	
$\geq 3500 (\geq 3,5 \times 10^9)$	$\geq 2000 (\geq 2,0 \times 10^9)$	Kontynuacja leczenia klozapiną
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 klozapiną, 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 klozapiną, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie celem wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać ponownie klozapiny

Jeśli po zaprzestaniu podawania klozapiny 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 podjąć doświadczony hematolog.

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie klozapiną przerwano z powodu niedoboru leukocytów lub neutrofilów (patrz wyżej), nie wolno przyjmować ponownie klozapiny.

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

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali klozapinę 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 klozapiną przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe monitorowanie wartości WBC i ANC jest konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić poprzez stopniowe zwiększanie (patrz punkt 4.2).

Inne środki ostrożności

Eozynofilia

W przypadku wystąpienia **eozynofilii** zaleca się przerwanie podawania kłozapiny, jeśli liczba eozynofili zwiększy się powyżej $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$); 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 kłozapiną, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

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

U pacjentów, u których podczas leczenia kłozapiną zdiagnozowano kardiomiopatię, istnieje możliwość rozwoju niewydolności zastawki mitralnej. Niewydolność zastawki mitralnej zgłaszano w przypadkach kardiomiopatii związanych z leczeniem kłozapiną. Takie przypadki niedomykalności zastawki mitralnej wskazywały w dwuwymiarowej echokardiografii (2DEcho) na jej łagodną lub umiarkowaną postać (patrz punkt 4.8).

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

Zawał mięśnia sercowego

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki **zawału mięśnia sercowego**, włączając przypadki śmiertelne. 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 kłozapinę wraz z lekami, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QTc.

Zdarzenia niepożądane w obrębie naczyń mózgowych

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

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie klozapiny może być związane z występowaniem **choroby zakrzepowo-zatorowej**, dlatego należy unikać unieruchomienia pacjentów.

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka (ŻChZZ), przed i w trakcie leczenia klozapiną należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka (ŻChZZ) oraz podjąć odpowiednie środki profilaktyczne.

Napady padaczkowe

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

Działanie przeciwcholinergiczne

Klozapina ma działanie przeciwcholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku wystąpienia **powiększenia gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości antycholinergiczne klozapiny miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia zaburzeń **perystaltyki jelit, od zaparcia do niedrożności jelit, wklिनowania kałowego i porażennej niedrożności jelita, ostrego rozdęcia okrężnicy i zawału/niedokrwistości jelita** (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią.

Szczególą 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 pacjentów z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia.

Gorączka

Podczas leczenia klozapiną u pacjentów może przemijająco wystąpić **podwyższona temperatura ciała**, powyżej 38°C, przy czym najczęściej obserwowano to działanie niepożądane 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 klozapiny i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Upadki

Klozapina może powodować drgawki, senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków, a w konsekwencji złamań lub innych urazów. W przypadku pacjentów z chorobami, stanami lub lekami, które mogą nasilać te działania, należy przeprowadzić pełną ocenę ryzyka występowania upadków na początku leczenia przeciwpsychotycznego oraz ponownie w przypadku pacjentów poddawanych długotrwałemu leczeniu przeciwpsychotycznemu.

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 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 przeciwcukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego produktu leczniczego. 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 kłozapiną, 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 kłozapiny, obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

Objawy z odbicia, działania po przerwaniu leczenia

W przypadku nagłego przerwania leczenia kłozapiną obserwowano ostre reakcje związane z odstawieniem produktu leczniczego, dlatego zaleca się stopniowe odstawianie produktu leczniczego. Jeśli konieczne jest nagłe odstawienie produktu leczniczego (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 kłozapinę, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia kłozapiną 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 Clozapine Aristo 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 kłozapiną, konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności wątroby.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi

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

Podczas leczenia kłozapiną może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, a także zgłaszano 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 kłozapiny, takie jak: zatrzymanie moczu lub zaparcie.

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 tymi lekami. Brak jest wystarczających danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana.

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Kłozapiny nie stosować jednocześnie z substancjami o silnym działaniu hamującym na czynność szpiku kostnego (patrz punkt 4.3).

Kłozapiny nie stosować jednocześnie z długo działającymi lekami przeciwpsychotycznymi w postaci depot (które mogą 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 kłozapiną, ze względu na możliwe nasilenie działania uspokajającego.

Środki ostrożności, w tym modyfikacja dawkowania

Kłozapina może nasilać ośrodkowe działania leków hamujących czynność OUN, takich jak: opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Zaleca się szczególną ostrożność, gdy leczenie kłozapiną 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 możliwość działania addytywnego, konieczna jest ostrożność podczas jednoczesnego podawania substancji o działaniu antycholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne, kłozapina może zmniejszać działanie zwiększające ciśnienie krwi wywoływane przez noradrenalinę lub inne środki o właściwościach alfa-adrenomimetycznych oraz odwracać działanie presyjne 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 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 (w tym skojarzenie estrogenu i progesteronu lub tylko progesteron) są inhibitorami CYP 1A2, CYP 3A4 i CYP 2C19. Dlatego też rozpoczęcie bądź przerwanie stosowania hormonalnych leków antykoncepcyjnych, może wymagać dostosowania dawki klozapiny indywidualnie dla każdej pacjentki. Ze względu na to, że stężenie klozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może być konieczna modyfikacja dawkowania klozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. Po nagłym przerwaniu palenia papierosów, stężenie klozapiny w osoczu może się zwiększyć, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

Zgłaszano przypadki interakcji między cytalopramem i klozapiną, które mogą powodować zwiększenie ryzyka 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 produktu leczniczego. Substancje pobudzające enzymy cytochromu P450, powodujące potwierdzone interakcje z klozapiną to np. karbamazepina (nie stosuje się jej jednocześnie z klozapiną ze względu na hamujące działanie na szpik), fenytoina i ryfampicyna. Znane induktory CYP A2, 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 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 klozapinę 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 przeciwartmicznymi 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 klozapiną podano w Tabeli 2 poniżej. Nie jest to pełna lista interakcji.

Tabela 2 Wykaz najczęstszych interakcji z klozapiną.

Produkt leczniczy	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol), sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylobutazon),	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).

penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpsychotyczne (depot) w postaci wstrzykiwań		
Benzodiazepiny	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania.	Interakcje występują rzadko, nie mniej 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 kłozapina zostaje włączona do już ustabilizowanego leczenia benzodiazepiną.
Leki antycholinergiczne	Kłozapina nasila działanie tych leków poprzez addycyjne działanie przeciwholinergiczne.	Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia przeciwholinergiczných działań niepożądanych, np. zaparcia, zwłaszcza, gdy leki te są stosowane w celu ograniczenia nadmiernego wydzielania śliny.
Leki przeciwnadciśnieniowe	Kłozapina może nasilać hipotensyjne działanie tych leków, ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania kłozapiny 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 kłozapina stosowana jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy kłozapina jest jednocześnie stosowana z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Należy poinformować pacjentów o możliwości addycyjnego działania uspokajającego i ostrzec ich aby nie prowadzili pojazdów i obsługiwali maszyn.
Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Kłozapina może spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, 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 kłozapiną może spowodować zmniejszenie stężenia kłozapiny 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 rozważyć możliwe zmniejszenie skuteczności działania klozapiny.
Inhibitory CYP 1A2 np. fluwoksamina, kofeina, cyprofloksacyna, perazyna lub hormonalne środki antykoncepcyjne (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19)	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klozapiny.	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania produktów leczniczych hamujących CYP 1A2 lub CYP 3A4, ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt zahamowania CYP 2C19 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 klozapinę ciężarnej pacjentce.

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 lub trudności w karmieniu. 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 klozapinę 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, 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 leczenia z innego przeciwpsychotycznego produktu leczniczego na leczenie klozapiną może nastąpić powrót do prawidłowego miesiączkowania. Dlatego też u kobiet w wieku rozrodczym musi być zastosowana odpowiednia metoda antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie uspokajające i obniżające próg drgawkowy klozapiny, 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 opornej na leczenie i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne. Ponieważ monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami przyjmującymi klozapinę, lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, choć ciężkich działań niepożądanych, które można wcześniej zdiagnozować dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi klozapiny są: agranulocytoza, napady padaczkowe, powikłania sercowo-naczyniowe i gorączka (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych działań niepożądanych należy: senność lub 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 zawrotów głowy pochodzenia błędnikowego) oraz zaburzenia psychotyczne.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Ze stosowaniem klozapiny wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Chociaż agranulocytoza zasadniczo ustępuje po zaprzestaniu leczenia, jednak może ona spowodować posocznicę i doprowadzić do śmierci pacjenta. Ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie, obowiązkowe jest monitorowanie liczby leukocytów (patrz punkt 4.4). W Tabeli 3 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia klozapiną.

Tabela 3: Szacowana częstość występowania agranulocytozy¹

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

¹ Na podstawie danych z Wielkiej Brytanii – „Clozapine Patient Monitoring Service”- rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001.

² Osoboczas to suma jednostek czasu, w których pacjenci objęci rejestrem otrzymywali klozapinę przed wystąpieniem agranulocytozy. Na przykład 100 000 osobotygodni odpowiada liczbie 1 000 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 100 tygodni (100 x 1000=100 000) lub 200 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 500 tygodni (200 x 500=100 000) przed wystąpieniem agranulocytozy.

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w Wielkiej Brytanii - „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 kłozapiny wywołało nawrót zaburzeń. Chociaż u większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy nieinsulinozależnej, to jednak hiperglikemię obserwowano również u pacjentów bez znanych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych należą: senność lub sedacja oraz zawroty głowy.

Kłozapina może wywoływać zmiany w zapisie 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 kłozapiną może wystąpić majaczenie.

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

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 kłozapiną zgłaszano przypadki występowania zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia, w szczególności powiązane z nagłym zwiększaniem dawki. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U niewielu pacjentów leczonych kłozapiną występują zmiany w zapisie EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamków T, które wracają do normy po przerwaniu leczenia kłozapiną.

Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest jasne. Ponieważ zaburzenia takie obserwuje się u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, należy wziąć pod uwagę taką możliwość.

Zgłaszano pojedyncze przypadki arytmii, zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych 2 miesiącach po rozpoczęciu leczenia kłozapiną. 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 mniej jednak, nie wiadomo, 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, ale również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, którzy nie otrzymują żadnych leków. Zgłaszano bardzo

rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących klozapinę.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zaburzenia układu oddechowego

Bardzo rzadko obserwowano depresję oddechową lub zatrzymanie oddychania z lub bez towarzyszącej 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). Rzadko leczenie klozapiną może być związane z występowaniem dysfagii. U pacjentów z dysfagią lub w wyniku ostrego przedawkowania może zdarzyć się aspirowanie połkniętego pokarmu do dróg oddechowych.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia nerek

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko raportowano występowanie 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.

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 produktu leczniczego.

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*, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)*
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy, otyłość*
Bardzo rzadko	Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Dystymia
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność lub sedacja, zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/drgawki/drgawki 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 zapisie EEG*, pleurothotonus (niekontrolowane wyginanie ciała w jedną stronę)*, zespół niespokojnych nóg*
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Tachykardia
Często	Zmiany w zapisie EKG
Rzadko	Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy
Bardzo rzadko	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca

Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego***, zapalenie mięśnia sercowego*** ból w klatce piersiowej/dusznica bolesna*, kołatanie serca*, migotanie przedsionków*, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Omdlenie, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze
Rzadko	Zakrzepica z zatorowością
Częstość nieznana	Niedociśnienie*, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Aspirowanie pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne, zespół bezdechu sennego*
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej
Częstość nieznana	Wysięk opłucnowy*, 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	Ostre rozdęcie okrężnicy***, zawał/niedokrwienie jelita***, martwica jelita***, owrzodzenie*** i perforacja jelita***, 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, żółtaczkę cholestatyczną
Bardzo rzadko	Piorunująca martwica wątroby
Częstość nieznana	Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność, zwłóknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak: uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepem wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Odczyny skórne
Częstość nieznana	Zaburzenia pigmentacji*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rabdomioliza*, osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczень rumieniowaty*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	

Często	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
Bardzo rzadko	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana	Niewydolność nerek*, moczenie nocne*
Ciąża, połóg i okres poporodowy	
Częstość nieznana	Noworodkowy zespół odstawienia (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Priapizm
Częstość nieznana	Wytrysk wsteczny*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu/ regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia
Bardzo rzadko	Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie
Częstość nieznana	Zapalenie błon surowiczych*
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększona aktywność CPK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	Upadki (związane z drgawkami, sennością, niedociśnieniem ortostatycznym, niestabilnością ruchową i zaburzeniami równowagi w wyniku przyjmowania klozapiny)*

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

** Działania niepożądane czasami prowadzące do zgonu.

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, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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. Nie mniej 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 powodowało 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 kłozapiny.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego w ciągu pierwszych sześciu godzin po zażyciu produktu leczniczego. Dializa otrzewnowa lub hemodializa w leczeniu przedawkowania wydają się nieskuteczne. 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 działania 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: N05AH02.

Mechanizm działania

Wykazano, że kłozapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, różniącym się od klasycznych leków przeciwpsychotycznych.

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

W porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi, kłozapina powoduje mniej objawów pozapiramidowych, takich jak: ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzja. W przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwpsychotycznych, kłozapina nie powoduje lub powoduje niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny, co pozwala uniknąć takich działań niepożądanych jak: ginekomastia, brak miesiączkowania, mlekotok i impotencja.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym, w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, maksymalne stężenia we krwi osiągane są po średnio około 2,1 h (zakres: 0,4 do 4,2 h), a objętość dystrybucji wynosi 1,6 L/kg.

Kłozapina wiąże się z białkami osocza w 95%.

Metabolizm

Kłozapina przed wydalaniem jest niemal całkowicie metabolizowana przez CYP 1A2 i CYP 3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP 2C19 i CYP 2D6. Z głównych metabolitów produktu leczniczego, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie kłozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej.

Eliminacja

Eliminacja leku przebiega dwufazowo, a średni 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% wydalane jest z kałem.

Liniowość 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 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
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Clozapine Aristo, 25 mg, tabletki

Opakowania po 14, 30, 40 i 100 tabletek w blistrach z folii PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Clozapine Aristo, 100 mg, tabletki

Opakowania po 14, 30, 40 i 100 tabletek w blistrach z folii PVC/PVdC-Aluminium w tekturowym pudełku.

Clozapine Aristo, 200 mg, tabletki

Opakowania po 20, 30, 40, 50, 60, 100 i 500 tabletek w blistrach PVC/PVdC-Aluminium w tekturowym pudełku.

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

Aristo Pharma Sp. z o.o.
ul. Baletowa 30
02-867 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Clozapine Aristo 25 mg: 27187
Clozapine Aristo 100 mg: 27188
Clozapine Aristo 200 mg: 27189

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

wrzesień 2023