

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Agranulocytoza

Podobnie jak inne produkty lecznicze zawierające klozapinę, Klozapol może powodować agranulocytozę. Zastosowanie produktu leczniczego należy ograniczyć do pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy nie reagują na leczenie lub źle tolerują stosowanie produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, lub pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1);
- u których liczba leukocytów we krwi w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (liczba białych krwinek we krwi $\geq 3500 \text{ mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) oraz
- u których można dokonywać regularnych oznaczeń liczby krwinek białych we krwi (WBC, ang. *white blood cell*) i całkowitej liczby neutrofilii (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 to należy kontynuować przez cały czas leczenia i przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Klozapol (patrz punkt 4.4).

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Klozapol muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego. W czasie każdej konsultacji należy przypomnieć pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Klozapol o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli pacjent stwierdzi u siebie początkowe objawy jakiegokolwiek infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Klozapol należy wydawać pacjentom przebywającym 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 utrzymuje się częstoskurcz w stanie spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) występuje 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.

W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Klozapol, 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

Klozapol, 25 mg, tabletki
Klozapol, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 25 miligramów lub 100 miligramów klozapiny (*Clozapinum*).

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki 25 mg: żółtokremowe, podłużne, obustronnie wypukłe, z linią podziału.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 100 mg: żółtokremowe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Schizofrenia oporna na leczenie

Produkt leczniczy Klozapol jest wskazany w leczeniu pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie oraz pacjentów, u których występują ciężkie, nie poddające się leczeniu działania niepożądane o charakterze neurologicznym po zastosowaniu innych przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych.

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

Zaburzenia psychotyczne w przebiegu choroby Parkinsona

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Jeśli tabletki o tej mocy nie umożliwiają pacjentowi przyjęcia przepisanej dawki, dostępne są tabletki o innej mocy.

W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i uspokojenia polekowego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

Stosowanie produktu leczniczego Klozapol 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 produktem leczniczym Klozapol, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Zamiana z leczenia innymi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi na leczenie produktem leczniczym Klozapol

Zasadniczo nie zaleca się podawania produktu leczniczego Klozapol w skojarzeniu z innymi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Klozapol pacjentom przyjmującym doustne przeciwpsychotyczne produkty lecznicze, zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi produktami leczniczymi poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Leczenie pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie

Rozpoczęcie leczenia

12,5 mg (połowa tabletki 25 mg) jeden raz lub dwa razy na dobę pierwszego dnia leczenia, a następnie jedna lub dwie tabletki 25 mg w drugiej dobie. W przypadku dobrej tolerancji produktu leczniczego, 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. Wielkość dawek podtrzymujących, patrz poniżej.

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) do uzyskania dawki dobowej do 900 mg. Należy pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza napadów padaczkowych), obserwowanych po dawkach powyżej 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, produkt leczniczy można podawać raz na dobę, wieczorem.

Zakończenie leczenia

Przed planowanym zakończeniem leczenia produktem leczniczym Klozapol zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1-2 tygodni. W razie konieczności nagłego przerwania leczenia, należy uważnie obserwować pacjenta w kierunku wystąpienia działań związanych z odstawieniem produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Wznowienie leczenia

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

Zaburzenia psychotyczne w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach kiedy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne

Rozpocznianie 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 wystąpi niedociśnienie ortostatyczne, nadmierna sedacja czy stan splątania. W czasie pierwszych tygodni leczenia należy kontrolować ciśnienie krwi.

Dawka podtrzymująca

Jeśli nastąpi całkowite ustąpienie objawów psychotycznych przez co najmniej 2 tygodnie, możliwe jest zwiększenie dawki produktów leczniczych stosowanych w chorobie Parkinsona, jeśli jest to wskazane ze względu na czynność ruchową. Jeśli w takim przypadku nastąpi nawrót objawów psychotycznych, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Klozapol o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg, podawanej raz lub w dwóch dawkach podzielonych 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 Klozapol z zachowaniem ostrożności przy regularnym monitorowaniu prób czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku (w wieku 60 lat i starsze)

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

Podanie doustne.

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.
- Wywołana przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji granulocytopenia lub agranulocytoza w wywiadzie (z wyjątkiem granulocytopenii lub agranulocytozy związanej z wcześniej prowadzoną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem klozapiny w wywiadzie.
- Leczenia produktem leczniczym Klozapol nie wolno rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych w postaci depot.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego.
- Niekontrolowana padaczka.
- Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki.
- Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależnie od przyczyny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego).
- Czynna choroba wątroby, związana z występowaniem nudności, jądłowstrętu 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 neutrofilii (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 ze leczeniem klozapiną jej stosowanie 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 $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), a liczba ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) oraz
- u pacjentów, u których regularnych pomiarów liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofilii (ANC) we krwi można dokonywać co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie. Monitorowanie należy prowadzić przez cały czas trwania leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania klozapiny.

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 produkt leczniczy można podać tylko wówczas, gdy przewidywane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.3). Lekarz prowadzący powinien rozważyć możliwość wykonania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Klozapol powinni ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego.

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

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

Podczas każdej wizyty lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Klozapol o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia początków infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła, oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że w razie stwierdzenia tych objawów, powinni oni natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarze przepisujący produkt leczniczy Klozapol powinni przechowywać wszystkie wyniki morfologii krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom.

Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie mogą przyjmować Klozapol wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem terapii powinni oni zgłosić się na konsultację do hematologa.

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

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

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Klozapol należy określić liczbę i obraz leukocytów, aby upewnić się, że produkt leczniczy zostanie przepisany wyłącznie pacjentom z prawidłowymi wartościami leukocytów i ANC [WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)]. Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Klozapol, liczbę leukocytów oraz całkowitą liczbę neutrofilii należy monitorować w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni oraz co najmniej raz na cztery 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 Klozapol 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 stosowania produktu leczniczego Klozapol, 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 neutrofilii 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 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 stosowania produktu leczniczego Klozapol liczba leukocytów zmniejszy się poniżej wartości $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub całkowita liczba neutrofilii zmniejszy się poniżej $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), 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. Podawanie produktu leczniczego Klozapol należy jednak przerwać natychmiast po uzyskaniu pierwszych niepokojących wyników.

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

Tabela 1

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

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

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie przerwano z powodu niedoboru leukocytów lub neutrofilii (patrz wyżej), nie należy ponownie podawać klozapiny.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Klozapol powinni przechowywać wszystkie wyniki badań krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Klozapol przez ponad 18 tygodni i przerwali leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień monitorować 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 Klozapol przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe monitorowanie wartości WBC i ANC jest konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić w drodze stopniowego zwiększania (patrz punkt 4.2).

Inne środki ostrożności

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną

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

Eozynofilia

W przypadku wystąpienia eozynofilii zaleca się przerwanie podawania produktu leczniczego Klozapol, jeśli liczba eozynofili zwiększy się powyżej 3000/mm³ (3,0x10⁹/l); leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej 1000/mm³ (1,0x10⁹/l).

Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia małopłytkowości zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Klozapol, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej 50 000/mm³ (50x10⁹/l).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia produktem leczniczym Klozapol 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 podawaniu benzodiazepiny lub innych środków psychotropowych (patrz punkt 4.5), a także w czasie wprowadzania produktu leczniczego, w związku ze zbyt szybkim zwiększaniem dawki; w bardzo rzadkich przypadkach zdarzenia te mogą wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego. Z tego względu, leczenie produktem leczniczym Klozapol 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 klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** zwłaszcza, w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, ale nie tylko. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem. Zgłaszano także przypadki **zapalenia osierdza, wysięku osierdziowego i kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem klozapiny; wśród nich były także przypadki śmiertelne. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w 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. Do innych objawów, które ponadto mogą występować, należą objawy grypopodobne. W sytuacji podejrzanego zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać terapię produktem leczniczym Klozapol, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia wywołana klozapiną, nie powinni ponownie przyjmować leku Klozapol.

Podczas leczenia klozapiną u pacjentów z rozpoznaną kardiomiopatią może rozwinąć się niedomykalność zastawki dwudzielnej. Niewydolność zastawki dwudzielnej zgłaszano w przypadkach kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną. W tych przypadkach zgłaszano niedomykalność zastawki dwudzielnej o łagodnej lub umiarkowanej fali zwrotnej, widoczną w echokardiografii dwuwymiarowej (2DEcho) (patrz punkt 4.8).

Zawał mięśnia sercowego

Dodatkowo, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki **zawału serca**. Zawał serca może być przyczyną zgonu. W większości tych przypadków ustalenie związku przyczynowego było trudne, z uwagi na ciężką współistniejącą chorobę serca i inne możliwe przyczyny.

Wydłużenie odstępu QT

Tak, jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, zaleca się ostrożność u pacjentów z zaburzeniami sercowo-naczyniowymi czy **wydłużeniem odstępu QT** w wywiadzie rodzinnym.

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania klozapiny łącznie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że wydłużają 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 leki przeciwpsychotyczne. Mechanizm zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych populacji pacjentów. Klozapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie produktu leczniczego Klozapol może być związane z występowaniem żylnych **choroby zakrzepowo-zatorowej**, z tego względu należy unikać unieruchomienia pacjentów. Zgłaszano przypadki żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE ang. *Venous thromboembolism*) związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych. Ponieważ pacjenci stosujący produkty lecznicze przeciwpsychotyczne wykazują często nabyte czynniki ryzyka VTE, należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka w kierunku VTE przed i w czasie leczenia klozapiną oraz podjąć środki zapobiegawcze.

Napady padaczkowe

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

Działanie przeciwcholinergiczne

Klozapina ma działanie przeciwcholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **powiększenia gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości przeciwcholinergiczne klozapiny miały związek z wywoływaniem przez ten produkt leczniczy różnego stopnia **zaburzeń perystaltyki jelit**, od **zaparcia do niedrożności jelit, wklonowania kałowego i porażennej niedrożności jelita** (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach przeciwcholinergicznych, takie jak niektóre produkty lecznicze przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i produkty lecznicze 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 Klozapol 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 wystąpienia wysokiej gorączki należy rozważyć możliwość wystąpienia **złośliwego zespołu neuroleptycznego**. Jeśli rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego się potwierdzi, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Klozapol i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Zmiany metabolizmu

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak Klozapol, 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 produkt leczniczy z tej klasy posiada w tym zakresie swój własny profil.

Hiperglikemia

Podczas leczenia klozapiną rzadko donoszono o zaburzeniach tolerancji glukozy i (lub) rozwoju cukrzycy lub pogorszeniu stanu pacjentów z cukrzycą. Mechanizm tego prawdopodobnego związku nie został jeszcze określony. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmolarną u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie, wśród których odnotowano przypadki śmiertelne. Z dostępnych danych z okresu obserwacji wynika, że przerwanie leczenia klozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie klozapiny wywołało 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 cukrzycowemu 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 produktem leczniczym Kłozapol 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 Kłozapol obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

Efekty z odbicia, działania po przerwaniu leczenia

W przypadku nagłego przerwania leczenia kłozapiną obserwowano 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 w kierunku ewentualnego nawrotu objawów psychotycznych oraz objawów cholinergiczych z odbicia, takich jak obfite pocenie się, bóle głowy, nudności, wymioty i biegunka.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować Kłozapol, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Kłozapol 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 Kłozapol 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 Kłozapol, konieczne jest ściśle monitorowanie czynności wątroby.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (w wieku 60 lat i starszych)

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczynanie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia kłozapiną może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, donoszono również o przypadkach częstoskurczu, który może się utrzymywać. Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 60 lat i starsi), zwłaszcza osoby z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, mogą być bardziej podatni na te działania.

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

Zwiększona śmiertelność u osób w podeszłym wieku z otępieniem

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Substancje o znanym działaniu hamującym czynność szpiku kostnego nie mogą być stosowane jednocześnie z produktem leczniczym Klozapol (patrz punkt 4.3).

Jednocześnie z produktem leczniczym Klozapol nie wolno stosować długo działających produktów leczniczych przeciwpsychotycznych w postaci depot (o działaniu hamującym na szpik), ponieważ w razie potrzeby, np. w przypadku neutropenii, nie można ich szybko usunąć z organizmu (patrz punkt 4.3).

Jednocześnie z produktem leczniczym Klozapol nie należy spożywać alkoholu, ze względu na możliwe nasilenie działania uspokajającego.

Środki ostrożności w tym modyfikacja dawkowania

Klozapina może nasilać ośrodkowe działania produktów leczniczych hamujących czynność OUN, takich jak opioidowe przeciwbólowe produkty lecznicze, produkty lecznicze przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności, gdy leczenie produktem leczniczym Klozapol 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 może prowadzić do zatrzymania serca i (lub) oddychania. Nie wiadomo, czy zapaści krążeniowej lub oddechowej można zapobiec przez modyfikację dawkowania.

Ze względu na możliwy efekt addycyjny konieczne jest zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania produktów leczniczych o działaniu przeciwcholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

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

Jednoczesne podawanie produktów leczniczych 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, takich jak azolowe, przeciwgrzybiczne produkty lecznicze, cymetydyna, erytromycyna i inhibitory proteazy, jednak istnieją doniesienia o występowaniu niektórych interakcji.

Hormonalne środki antykoncepcyjne (uwzględniając połączenie estrogenu 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 zająć konieczność modyfikacji 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 cytalopramu i klozapiny, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z klozapiną. Istota tych interakcji nie została w pełni wyjaśniona.

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych pobudzających działanie enzymów cytochromu P450 może zmniejszyć osoczowe stężenie klozapiny, co obniża skuteczność produktu leczniczego. Substancje pobudzające czynność enzymów cytochromu P450, powodujące potwierdzone interakcje z klozapiną, to na przykład karbamazepina (nie jest stosowana jednocześnie z klozapiną ze względu na swoje hamujące działanie na szpik), fenytoina i ryfampicyna. Znane induktory CYP 1A2, takie jak omeprazol, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia klozapiny. W przypadku stosowania klozapiny z tymi produktami leczniczymi należy wziąć pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności klozapiny.

Inne

Jednoczesne stosowanie litu i innych substancji psychoaktywnych może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

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

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze będące inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. W przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych fenotiazyny i produktów leczniczych przeciwaritmicznych klasy Ic, o których wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6, dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

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

Zestawienie najważniejszych interakcji produktów leczniczych z klozapiną podano w Tabeli 2 poniżej. Nie jest to wyczerpująca lista interakcji.

Tabela 2. Wykaz najczęstszych interakcji z klozapiną

Produkt leczniczy	Interakcje	Komentarze
Produkty lecznicze o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol, sulfonamidy (np. kotrymoksazol), produkty lecznicze przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylobutazon), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające produkty lecznicze przeciwpsychotyczne depot w postaci iniekcji	Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny.	Klozapiny nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi o działaniu hamującym na szpik kostny (patrz punkt 4.3).
Benzodiazepiny	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do	Występowanie interakcji jest rzadkie, jednak zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych produktów

	zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania.	lecniczych. Doniesienia sugerują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku stosowania tych produktów leczniczych w skojarzeniu lub gdy klozapina zostaje włączona do już ustabilizowanego schematu leczenia benzodiazepiną.
Produkty lecznicze przeciwocholinergiczne	Klozapina nasila działanie tych produktów leczniczych poprzez addycyjny efekt przeciwocholinergiczny.	Należy obserwować pacjentów w kierunku przeciwocholinergiczných działań niepożądanych (np. zaparcia), zwłaszcza, gdy produkty lecznicze te są stosowane w celu opanowania nadmiernego wydzielania śliny.
Produkty lecznicze przeciwnadciśnieniowe	Klozapina może nasilać hipotensyjne działanie tych produktów leczniczych ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy klozapina stosowana jest jednocześnie z produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi. Należy przestrzec pacjentów przed możliwością wystąpienia niedociśnienia, zwłaszcza w okresie początkowego ustalania dawki.
Alkohol, IMAO, produkty lecznicze o działaniu hamującym na OUN, w tym opioidowe produkty lecznicze przeciwbólowe i benzodiazepiny	Nasilenie działań ośrodkowych. Addycyjne działanie hamujące na OUN oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, gdy klozapina stosowana jest jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy klozapina stosowana jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi aktywnymi wobec OUN. Należy ostrzec pacjentów przed możliwością wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.
Produkty lecznicze wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Klozapina może spowodować zwiększenie osocznego stężenia tych produktów leczniczych ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza	Pacjentów należy monitorować w kierunku ewentualnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tych produktów leczniczych, a dawkę produktów leczniczych wiążących się z białkami należy w razie konieczności zmodyfikować.
Fenytoina	Dodanie fenytoiny do schematu leczenia produktem leczniczym Klozapol może spowodować zmniejszenie stężenia klozapiny w osoczu.	W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany w kierunku zaostrzenia lub nawrotu objawów psychiatrycznych.
Lit	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.	Obserwacja w kierunku objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Induktory CYP 1A2 (np. omeprazol)	Jednoczesne stosowanie może zmniejszać stężenie klozapiny.	Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie skuteczności działania klozapiny.
Inhibitory CYP 1A2 (np. fluwoksamina, kofeina, cyprofloksacyna)	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klozapiny.	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania produktów leczniczych hamujących CYP1A2 lub CYP3A4, ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt inhibicji CYP2C19 może być niewielki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub 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 produkt leczniczy Klozapol można stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko

U noworodków matek przyjmujących produkty lecznicze przeciwpsychotyczne trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia. Istnieją doniesienia o wystąpieniu pobudzenia, wzmożonego napięcia mięśniowego, obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i zaburzeń odżywiania u tych noworodków. Powikłania te mają różne nasilenie, w niektórych przypadkach objawy samoistnie ustępują, w innych dzieci wymagają intensywnej opieki medycznej i przedłużenia hospitalizacji. 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

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

Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany leczenia z innych produktów leczniczych przeciwpsychotycznych na leczenie klozapiną może powrócić prawidłowe miesiączkowanie. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie uspokajające i obniżające próg drgawkowy produktu leczniczego Klozapol, należy 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 jej właściwości farmakologicznych. Ważnym wyjątkiem jest ryzyko wywoływania agranulocytozy (patrz punkt 4.4). Ze względu na to ryzyko, stosowanie klozapiny należy ograniczyć do odpornej na leczenie schizofrenii i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne. Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi klozapinę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, ale ciężkich reakcji niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Ze stosowaniem produktu leczniczego Klozapol wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Agranulocytoza jest zasadniczo przemijająca po zaprzestaniu leczenia, jednak może spowodować posocznicę i doprowadzić do śmierci pacjenta. Ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie, konieczne jest monitorowanie liczby leukocytów (patrz punkt 4.4).

W Tabeli 3 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia klozapiną.

Tabela 3: Szacowania 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 Clozapine Patient Monitoring Service- rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001

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

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w UK 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 leczonych

klozapiną bez hiperglikemii w wywiadzie. Przerwanie leczenia klozapiną najczęściej powodowało normalizację stężenia glukozy, a w kilku przypadkach ponowne podanie klozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy insulinozależnej, jednak hiperglikemię obserwowano również u pacjentów bez znanych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych należy senność, sedacja oraz zawroty głowy.

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

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

Zaburzenia serca

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

U niewielu pacjentów leczonych klozapiną występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych produktach leczniczych przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamek T, które normalizują się po przerwaniu leczenia klozapiną. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest jasne. Ponieważ zaburzenia te obserwowano u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, należy wziąć je pod uwagę.

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 dwóch miesiącach po rozpoczęciu leczenia klozapiną. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego donoszono o współwystępowaniu eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego, nie wiadomo jednak, czy eozynofilia jest wiarygodnym czynnikiem prognostycznym zapalenia serca.

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii należą częstoskurcz utrzymujący się w stanie 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 ponadto mogą występować, należą objawy grypopodobne.

Znane są przypadki nagłych, niewyjaśnionych zgonów wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, otrzymujących konwencjonalne produkty lecznicze przeciwpsychotyczne, lecz również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, nie otrzymujących żadnych produktów leczniczych. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących klozapinę.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często występują zaparcia i nadmierne wydzielanie śliny, a często nudności i wymioty. Bardzo rzadko obserwuje się niedrożność jelit (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach leczenie klozapiną może być związane z dysfagią. Możliwa jest aspiracja połkniętego pokarmu do dróg oddechowych 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 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 i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu priapizmu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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 odstawieniem produktu leczniczego (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.

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych w doniesieniach spontanicznych i podczas badań klinicznych.

Zakażenia i zarażenia pasozyticzne Częstość nieznana	Posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Często Niezbyt często	 Leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów, neutropenia, eozynofilia, leukocytoza Agranulocytoza

Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Małopłytkowość, nadpłytkowość
Zaburzenia endokrynologiczne Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy
Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocyto-klastyczne zapalenie
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Zaburzenia tolerancji glukozy, cukrzyca
Bardzo rzadko	Kwasica ketonowa, śpiączka hiperosmolarna, ciężka hiperglikemia, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia
Zaburzenia psychiczne Rzadko	Niepokój ruchowy, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często	Senność, uspokojenie, zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe, drgawki, drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzyja, drżenie, sztywność, ból głowy, dyzartria
Niezbyt często Rzadko	Złośliwy zespół neuroleptyczny, jąkanie Spłątanie, majaczenie
Bardzo rzadko Częstość nieznana	Późne dyskinezy, objawy obsesyjno-kompulsyjne Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurothotonus (niekontrolowane wyginanie ciała w jedną stronę)*
Zaburzenia oka Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca Bardzo często	Częstoskurcz
Często	Zmiany w EKG
Rzadko	Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, wysięk osierdziowy
Bardzo rzadko	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego, który może być śmiertelny*, ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa*, kołatanie serca, migotanie przedsionków, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną

<p>Zaburzenia naczyniowe</p> <p>Często</p> <p>Rzadko</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>Nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia</p> <p>Zakrzepica z zatorami</p> <p>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedociśnienie</p>
<p>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</p> <p>Rzadko</p> <p>Bardzo rzadko</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>Aspirowanie pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne</p> <p>Depresja oddechowa, zatrzymanie czynności oddechowej</p> <p>Upośledzenie drożności nosa*</p>
<p>Zaburzenia żołądka i jelit</p> <p>Bardzo często</p> <p>Często</p> <p>Rzadko</p> <p>Bardzo rzadko</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny</p> <p>Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej</p> <p>Dysfagia</p> <p>Powiększenie ślinianek przyusznych, niedrożność jelit, porażenna niedrożność jelita, wklonowanie kałowe, powiększenie ślinianek przyusznych</p> <p>Biegunka*, uczucie dyskomfortu w żołądku, zgaga, niestrawność*, zapalenie okrężnicy</p>
<p>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</p> <p>Często</p> <p>Rzadko</p> <p>Bardzo rzadko</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</p> <p>Zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną, zapalenie trzustki</p> <p>Piorunująca martwica wątroby</p> <p>Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność, zwłóknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepieniem wątroby*.</p>
<p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</p> <p>Bardzo rzadko</p> <p>Częstość nieznana</p>	<p>Odczyny skórne</p> <p>Zaburzenia pigmentacji*</p>

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Częstość nieznana	Osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczeń 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 poporodowy Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Bardzo rzadko Częstość nieznana	 Priapizm Wytrysk wsteczny*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często Bardzo rzadko	 Uczucie zmęczenia, gorączka, łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu lub regulacji temperatury ciała Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie
Badania diagnostyczne Rzadko	Zwiększenie aktywności enzymu kinazy fosfokreatynowej CPK

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

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 klozapiny, którego skutki są znane z doniesień, dotychczasowa śmiertelność wynosiła 12%. Większość zgonów była związana z niewydolnością serca lub zachyłstowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek

powyżej 2000 mg. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy wyzdrowieli po przyjęciu dawek powyżej 10 000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nie przyjmujących 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, brak odruchów, 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

Nie istnieje swoista odtrutka dla klozapiny.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego w ciągu pierwszych 6 godzin po zażyciu produktu leczniczego. Skuteczność dializy otrzewnowej lub hemodializy w leczeniu przedawkowania jest mało prawdopodobna. 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 „odwrotnego działania 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, tiazepiny i oksepiny, kod ATC: N05 AH 02

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Klozapina wykazuje silne działanie anty-alfa-adrenergiczne, przeciwcholinergiczne, przeciwhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Klozapina ma również właściwości przeciwserotonergiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach klinicznych klozapina powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na stosowanie innych produktów leczniczych. W takich przypadkach klozapina okazała się skuteczna w łagodzeniu zarówno pozytywnych jak i negatywnych objawów schizofrenii, głównie w próbach klinicznych. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 319 pacjentów opornych na leczenie, którym klozapinę podawano przez 12 miesięcy, klinicznie istotną poprawę obserwowano u 37% pacjentów w pierwszym tygodniu leczenia oraz dodatkowo u 44% pacjentów pod koniec 12-miesięcznej terapii. Poprawę rozumiano jako zmniejszenie wyników o około 20% w skali Brief Psychiatric Rating Score (Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej). Ponadto opisano poprawę w niektórych aspektach zaburzeń funkcji poznawczych.

W porównaniu z klasycznymi produktami przeciwpsychotycznymi kłozapina powoduje mniej głównych objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzyja. W przeciwieństwie do klasycznych produktów leczniczych 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) oraz u których można wykonywać badania hematologiczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym kłozapina wchłaniana jest w 90-95%; szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego są niezależne od przyjmowanego pokarmu.

Kłozapina podlega umiarkowanemu metabolizmowi pierwszego przejścia, a jej bezwzględna biodostępność wynosi 50-60%.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym, w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, maksymalne stężenia we krwi osiągane są po średnio około 2,1 h (zakres: 0,4-4,2 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 CYP1A2 i CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6.. Z głównych metabolitów produktu leczniczego, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie kłozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej.

Eliminacja

Eliminacja produktu leczniczego 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 produktu leczniczego w postaci niezmienionej, około 50% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a 30% - z kałem.

Liniowość lub nielineowość

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, w oparciu o konwencjonalne badania dotyczące farmakologii 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

Skrobia ziemniaczana
Laktoza jednowodna (18 mg)
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Klozapol, 25 mg, tabletki
50 tabletek (2 blistry po 25 tabletek) w blisterach z Aluminium/PCV w tekturowym pudełku.
Klozapol, 100 mg, tabletki
50 tabletek (2 blistry po 25 tabletek) w blisterach z Aluminium/PCV w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1394 – Klozapol, 25 mg, tabletki
Pozwolenie nr R/1395 – Klozapol, 100 mg, tabletki

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.10.1995

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.06.2014

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

13.09.2017