

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klozapol, 25 mg, tabletki

Klozapol, 100 mg, tabletki

Agranulocytoza

Tak jak wszystkie produkty zawierające klozapinę, Klozapol może powodować agranulocytozę. Zastosowanie leku należy ograniczyć do pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy nie reagują na leczenie lub nie tolerują leczenia lekami przeciwpsychotycznymi (patrz punkt 4.1);
- u których początkowo liczba leukocytów we krwi była 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) i całkowitej liczby neutrofilii (ANC) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w dalszym okresie, przez cały czas trwania terapii. Monitorowanie to należy kontynuować przez cały czas leczenia i przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania klozapiny..

Lekarze przepisujący Klozapol powinni ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. W czasie każdej konsultacji należy przypomnieć pacjentom przyjmującym Klozapol o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli pacjent stwierdził u siebie początki 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.

Produkt Klozapol należy wydawać pacjentom pod ścisłą kontrolą medyczną, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami

Zapalenie mięśnia sercowego

Stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego, które w rzadkich przypadkach doprowadziło do zgonu pacjenta. Ryzyko zapalenia mięśnia sercowego jest największe w pierwszych 2 miesiącach terapii. Rzadko donoszono również o śmiertelnych przypadkach kardiomiopatii.

Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, a 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.

W sytuacji podejrzanego zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać terapię produktem Klozapol, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 25 mg lub 100 mg klozapiny (*Clozapinum*).
Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki 25 mg: żółto-kremowe, podłużne, obustronnie wypukłe, jednostronnie dzielone rowkiem na pół.

Tabletki 100 mg: żółto-kremowe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Klozapol zaleca się tylko w leczeniu pacjentów, którzy nie reagują na inne leki przeciwpsychotyczne stosowane w leczeniu schizofrenii (tj. klasyczne neuroleptyki) bądź ich nie tolerują.

Niereagowanie definiowane jest jako brak zadowalającej poprawy klinicznej, mimo stosowania właściwych dawek, przez odpowiedni okres przynajmniej dwóch dostępnych na rynku neuroleptyków.

Nietolerancja definiowana jest jako niemożność osiągnięcia istotnej poprawy klinicznej po zastosowaniu leczenia klasycznymi neuroleptykami, z powodu ciężkich i nie poddających się leczeniu neurologicznych objawów niepożądanych (objawy pozapiramidowe lub późna dyskineza).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku.

Leczenie produktem Klozapol można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których $WBC \geq 3500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$), a liczba ANC $\geq 2000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) - w zakresie standardowych norm.

Modyfikację dawkowania zaleca się u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wykazujące farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z produktem Klozapol, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Zaleca się następujące dawkowanie:

Początek 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 drugiego dnia. W przypadku dobrej tolerancji leku, dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, by uzyskać docelowo dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2-3 tygodni. Następnie, w razie potrzeby, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 lub 100 mg w odstępach, co trzy-cztery dni lub najlepiej, co tydzień.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

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

Stosowanie u dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Klozapol w wieku poniżej 16 lat nie zostały ustalone. Leku nie należy stosować w tej grupie wiekowej do czasu uzyskania dalszych danych.

Zakres dawek terapeutycznych

U większości pacjentów należy spodziewać się, że działanie przeciwpsychotyczne wystąpi po podaniu dawek 300-450 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Niektórzy pacjenci mogą być leczeni mniejszymi dawkami, a niektórzy wymagają większych dawek, do 600 mg na dobę. Całkowitą dawkę dobową można dzielić na nierówne części, przy czym dawkę większą należy podawać wieczorem przed snem. Wielkość dawek podtrzymujących, patrz niżej.

Dawka maksymalna

U niektórych pacjentów w celu uzyskania pełnej korzyści klinicznej może zająć potrzeba podania większych dawek. W takich przypadkach możliwe jest zwiększanie dawki (nie więcej niż o 100 mg) do 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, lek można podawać raz na dobę, wieczorem.

Zakończenie leczenia

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

Wznowienie terapii

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu Klozapol upłynęły ponad 2 dni, leczenie należy wznowić podając dawkę 12,5 mg (połowa tabletki 25 mg) raz lub dwa razy na dobę w pierwszym dniu. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, 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), ale później udało się, u tych chorych ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

Zamiana leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na leczenie produktem Klozapol

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na klozapinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Klozapol.

- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Wywołana przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji granulocytopenia/agranulocytoza w wywiadzie (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej prowadzoną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem klozapiny w wywiadzie.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego.
- Padaczka lekooporna.
- 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, jadalowstrętu lub żółtaczki; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.
- Porażenna niedrożność jelita.
- Leczenia produktem Klozapol nie wolno rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych w postaci depot.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Klozapina może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania liczby WBC i ANC. Dlatego konieczne jest zachowanie podanych niżej środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Ze względu na ryzyko związane z 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 terapii liczba leukocytów jest prawidłowa (liczba $WBC \geq 3500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$), a liczba $ANC \geq 2000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) oraz
- u pacjentów, u których regularnych pomiarów liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofili (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 terapii oraz przez 4 tygodnie po całkowitym odstawieniu 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 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 Klozapol powinni ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

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

Natychmiastowe przerwanie stosowania produktu Klozapol jest konieczne, jeśli wartość WBC zmniejszy się poniżej $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub wartość ANC zmniejszy się poniżej $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) w jakimkolwiek momencie w trakcie terapii produktem Klozapol. Pacjenci, u których terapię produktem Klozapol przerwano z powodu zmniejszenia wartości WBC lub ANC, nie powinni ponownie przyjmować leku.

Podczas każdej konsultacji lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi przyjmującemu 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 Klozapol powinni przechowywać wszystkie wyniki morfologii krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu leku 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 Klozapol należy szczególnie ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z małą liczbą krwinek białych, wynikającą z łagodnej neutropenii uwarunkowanej etnicznie. Terapię należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem.

Monitorowanie liczby WBC i ANC

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie terapii produktem KLOZAPOL należy określić liczbę i obraz leukocytów, aby upewnić się, że lek zostanie przepisany wyłącznie pacjentom z prawidłowymi wartościami leukocytów i ANC ($\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)). Po rozpoczęciu terapii produktem Klozapol, liczbę leukocytów oraz całkowitą liczbę neutrofili 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 niżej: Małe wartości WBC i ANC). 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 terapii produktem Kłozapol, 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 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 produktem Kłozapol liczba leukocytów zmniejszy się poniżej wartości $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub całkowita liczba neutrofili zmniejszy się poniżej $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), podawanie leku należy natychmiast przerwać. W takich przypadkach należy codziennie oznaczać liczbę leukocytów i 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 Kłozapol należy jednak przerwać natychmiast po uzyskaniu pierwszych niepokojących wyników.

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

Morfologia krwi		Konieczne działania
WBC/ mm^3 (/l)	ANC/ mm^3 (/l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem Kłozapol
$3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$)	$1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$)	Kontynuacja leczenia produktem Kłozapol, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji wyników lub zwiększenia wartości WBC i ANC
$<3000/\text{mm}^3$ ($<3,0 \times 10^9/\text{l}$)	$<1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$)	Natychmiastowe przerwanie terapii produktem Kłozapol, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie pod kątem objawów zakażenia. Nie podawać ponownie kłozapiny.

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

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

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

Lekarze, przepisujący Kłozapol, powinni przechowywać wszystkie wyniki badań krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu leku tym pacjentom.

Przerwa w leczeniu z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali Kłozapol 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 Kłozapol przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe monitorowanie wartości WBC i ANC jest konieczne przez następne 18 tygodni terapii, a dawkę należy ponownie ustalić w drodze stopniowego zwiększania (patrz punkt 4.2).

Inne środki ostrożności

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

W przypadku wystąpienia eozynofilii zaleca się przerwanie podawania produktu Kłozapol, 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 $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

W przypadku wystąpienia trombocytopenii, zaleca się przerwanie terapii kłozapiną, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $5000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

W czasie leczenia produktem Kłozapol 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 leku, w związku ze zbyt szybkim zwiększaniem dawki; w bardzo rzadkich przypadkach zdarzenia te mogą wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki leku. Z tego względu, leczenie produktem Kłozapol 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 kłozapiny 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. Donoszono także o przypadkach **zapalenia osierdzia/wysięku osierdziowego i kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem kłozapiny; wśród nich były także przypadki śmiertelne. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w 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 Kłozapol a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

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

Pacjenci z padaczką w wywiadzie wymagają ścisłej obserwacji podczas leczenia produktem Kłozapol, ponieważ donoszono o przypadkach drgawek zależnych od dawek leku. W takich

przypadkach dawkę należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2) i w razie potrzeby, podać leki przeciwpadaczkowe.

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować Kłozapol, jednak konieczne jest wykonywanie u nich regularnych prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas terapii produktem 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 Kłozapol należy przerwać. Terapię można wznowić (patrz „Wznowienie terapii” w punkcie 4.2) wyłącznie po normalizacji wyników prób czynnościowych wątroby. W takich przypadkach, po ponownym wprowadzeniu leku, konieczne jest ściśle monitorowanie czynności wątroby.

Kłozapina ma działanie antycholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **powiększenia gruczołu krokowego oraz jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości antycholinergiczne kłozapiny miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia **zaburzeń perystaltyki jelit, od zaparcia do niedrożności jelit, wklínowania kałowego i porażennej niedrożności jelita** (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty o właściwościach antycholinergicznym, takie jak niektóre leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u chorych 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.

Podczas terapii produktem Kłozapol 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 przypadku wystąpienia wysokiej gorączki należy rozważyć możliwość wystąpienia **złośliwego zespołu neuroleptycznego**.

Podczas terapii kłozapiną rzadko donoszono o zaburzeniach tolerancji glukozy i (lub) rozwoju cukrzycy lub pogorszeniu stanu pacjentów chorych na cukrzycę. Mechanizm tego możliwego związku nie został jeszcze określony. W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o ciężkiej hiperglikemii z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmolarną u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie, wśród których odnotowano przypadki śmiertelne. Po uzyskaniu dostępu do danych z okresu obserwacji, przerwanie leczenia kłozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie kłozapiny wywołało nawrót tych zaburzeń. Należy rozważyć możliwość przerwania terapii kłozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

Stosowanie produktu Kłozapol może być związane z występowaniem **zakrzepu z zatorami**, z tego względu należy unikać unieruchomienia pacjentów.

W przypadku nagłego przerwania leczenia kłozapiną obserwowano reakcje związane z odstawieniem leku, dlatego zaleca się stopniowe odstawianie leku. Jeśli konieczne jest nagłe odstawienie leku (np. z powodu leukopenii), należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem

ewentualnego nawrotu objawów psychiatrycznych oraz objawów cholinergiczych z odbicia, takich jak obfite pocenie się, bóle głowy, nudności, wymioty i biegunka.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być również szczególnie wrażliwi na antycholinergiczne działania kłozapiny, takie jak zatrzymanie moczu lub zaparcia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Leki o znacznym działaniu hamującym czynność szpiku kostnego nie powinny być stosowane jednocześnie z produktem Kłozapol (patrz punkt 4.3).

Jednocześnie z produktem Kłozapol nie należy stosować długo działających leków przeciwpyschotycznych w postaci depot (o działaniu hamującym na szpik), ponieważ w razie potrzeby nie można ich szybko usunąć z organizmu, np. w przypadku neutropenii (patrz punkt 4.3).

Jednocześnie z produktem Kłozapol nie należy spożywać alkoholu, 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 zachowanie szczególnej ostrożności, gdy terapię produktem Kłozapol rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne leki 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.

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

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

Jednoczesne podawanie leków 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) oraz selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny - fluoksamina, paroksetyna i cytalopram. Niektóre inne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna i sertralina, należą do inhibitorów CYP 2D6 i dlatego występowanie istotnych interakcji farmakokinetycznych z kłozapiną jest mniej prawdopodobne. Podobnie, mało prawdopodobne jest występowanie

interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP 3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, erytromycyna i inhibitory proteazy, jednak istnieją doniesienia o występowaniu niektórych interakcji. Ze względu na fakt, że stężenie kłozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może zajść konieczność modyfikacji dawkowania kłozapiny w przypadku zmiany zwyczajów picia kawy. W razie nagłego przerwania palenia papierosów, stężenie kłozapiny w osoczu może zwiększyć się, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

Donoszono o przypadkach interakcji cytoprazolamu i kłozapiny, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych związanych z kłozapiną. Istota tych interakcji nie została w pełni wyjaśniona.

Jednoczesne przyjmowanie leków pobudzających działanie enzymów cytochromu P450 może zmniejszyć osoczowe stężenie kłozapiny, co obniża skuteczność leku. Leki pobudzające czynność enzymów cytochromu P450, ze znanymi interakcjami z kłozapiną, to na przykład, karbamazepina (nie stosowana jednocześnie z kłozapiną ze względu na swoje hamujące działanie na szpik), fenytoina i ryfampicyna. Znane induktory CYP 1A2, takie jak omeprazol, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia kłozapiny. W przypadku stosowania kłozapiny z tymi lekami należy rozważyć możliwość zmniejszenia skuteczności kłozapiny.

Inne

Jednoczesne stosowanie litu i innych środków aktywnych wobec OUN może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Donoszono o rzadkich ale poważnych przypadkach napadów padaczkowych, w tym napadów u pacjentów bez padaczki, oraz pojedynczych przypadkach majaczenia, gdy kłozapinę 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 leki będące inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. W przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych fenotiazyny i leków przeciwaritmicznych klasy Ic, o których wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6, dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

Tabela 1. Wykaz najczęstszych interakcji z kłozapiną.

Lek	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol, sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylobutazon), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpsychotyczne depot w postaci iniekcji	Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny.	Kłozapiny nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym na szpik kostny (patrz punkt 4.3).
Benzodiazepiny	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko	Występowanie interakcji jest rzadkie, jednak zaleca się zachowanie

	zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania.	ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Doniesienia sugerują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku stosowania tych leków w skojarzeniu lub gdy kłozapina zostaje włączona do już ustabilizowanej terapii benzodiazepiną.
Leki antycholinergiczne	Kłozapina nasila działanie tych leków poprzez addycyjny efekt antycholinergiczny.	Należy obserwować pacjentów pod kątem antycholinergicznych działań niepożądanych (np. zaparcia), zwłaszcza, gdy leki te są stosowane w celu opanowania nadmiernego wydzielania śliny.
Leki przeciwnadciśnieniowe	Kłozapina może nasilać hipotensyjne działanie tych leków ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy kłozapina podawana jest jednocześnie z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Należy przestrzec pacjentów przed możliwością 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 lekami.	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy kłozapina stosowana jest jednocześnie z innymi lekami aktywnymi wobec OUN. Należy ostrzec pacjentów przed możliwością wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.
Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Kłozapina może spowodować zwiększenie osocznego stężenia tych leków ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza	Pacjentów należy monitorować pod kątem ewentualnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tych leków, a dawkę leków wiążących się z białkami należy w razie konieczności zmodyfikować.
Fenytoina	Dodanie fenytoiny do schematu leczenia produktem Kłozapol może spowodować zmniejszenie stężenia kłozapiny w osoczu.	W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany w kierunku zaostrenia lub nawrotu objawów psychiatrycznych.
Lit	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.	Obserwacja w kierunku objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego.

4.6 Cięża lub laktacja

Cięża

Istnieją zaledwie ograniczone dane dotyczące stosowania kłozapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Laktacja

Badania na zwierzętach wskazują, że kłozapina przenika do mleka kobiecego i ma wpływ na niemowlę karmione piersią; z tego względu kobiety przyjmujące kłozapinę nie powinny karmić piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany terapii innym lekiem przeciwpsychotycznym na leczenie kłozapiną może powrócić prawidłowe miesiączkowanie. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie środki kontroli urodzeń.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

W większości przypadków działania niepożądane kłozapiny wynikają z jej właściwości farmakologicznych. Ważnym wyjątkiem jest ryzyko wywoływania agranulocytozy (patrz punkt 4.4). Ze względu na to ryzyko, stosowanie kłozapiny należy ograniczyć do opornej na leczenie schizofrenii, gdy zawiodło standardowe leczenie. Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi kłozapinę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, choć poważnych działań niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać dzięki uważnej obserwacji oraz zbieraniu wywiadu od pacjenta, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem produktu Kłozapol 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 terapii, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie, konieczne jest monitorowanie liczby leukocytów (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podczas terapii kłozapiną rzadko donoszono o zaburzeniach tolerancji glukozy i (lub) rozwoju lub nasileniu istniejącej cukrzycy. W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o ciężkiej hiperglikemii, niekiedy prowadzącej do kwasicy ketonowej lub śpiączki hiperosmolarnej u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie. Przerwanie leczenia kłozapiną najczęściej powodowało normalizację stężenia glukozy, a w kilku przypadkach ponowne podanie kłozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki

ryzyka cukrzycy insulinoniezależnej, jednak hiperglikemię obserwowano również u chorych bez znanych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych należy senność lub uspokojenie polekowe oraz zawroty głowy.

Klozapina może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Lek 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 leku 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 leków przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych klozapiną może wystąpić majaczenie.

W bardzo rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących klozapinę, których leczono innymi środkami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych, poprawił 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 Klopapol donoszono o występowaniu zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki leku. W takim przypadku możliwe są poważne powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U mniejszości pacjentów leczonych klozapiną występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odstępu ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamków 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.

Donoszono o pojedynczych przypadkach arytmii, zapalenia osierdza lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki śmiertelne. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych dwóch miesiącach po rozpoczęciu terapii klozapiną. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego donoszono o współwystępowaniu eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdza 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 leki przeciwpsychotyczne, lecz również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, nie otrzymujących żadnych leków. Donoszono o bardzo rzadkich przypadkach takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących kłozapinę.

Zaburzenia naczyniowe

Donoszono o rzadkich przypadkach występowania zakrzepów z zatorami.

Zaburzenia układu oddechowego

Bardzo rzadko obserwowano depresję oddechową lub zatrzymanie oddychania z towarzyszącą zapaścią krążeniową lub bez zapaści krążeniowej (patrz punkt 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 jelita (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach leczenie kłozapiną może być związane z dysfagią. Możliwa jest aspiracja połykanego 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 żółtaczkę cholestatyczną. Bardzo rzadko donoszono o występowaniu piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie kłozapiną należy przerwać (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ostrego zapalenia trzustki.

Zaburzenia nerek

Donoszono o pojedynczych przypadkach ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, związanego z terapią kłozapiną.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu priapizmu.

Zaburzenia ogólne

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

Obserwowano ostre reakcje związane z odstawieniem leku (patrz punkt 4.4).

Tabela 3. 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 ($\geq 1/100$, $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10000$), w tym pojedyncze przypadki.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często

Leukopenia/zmniejszenie liczby leukocytów/neutropenia,
eozynofilia, leukocytoza

Niezbyt często	Agranulocytoza
Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Trombocytopenia, trombocytoza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Zaburzenia tolerancji glukozy, cukrzyca
Bardzo rzadko	Kwasica ketonowa, śpiączka hiperosmolarna, ciężka hiperglikemia, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko	Niepokój ruchowy, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność/uspokojenie, zawroty głowy
Często	Nieostre widzenie, ból głowy, drżenie, sztywność, akatyzja, objawy pozapiramidowe, napady padaczkowe/drgawki/drgawki miokloniczne
Rzadko	Splątanie, majaczenie
Bardzo rzadko	Późne dyskinezy
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
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, niedociśnienie ortostatyczne, omdlenia
Rzadko	Powstawanie zakrzepów z zatorami
Zaburzenia układu oddechowego	
Rzadko	Aspiracja połkniętego pokarmu
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa/ zatrzymanie czynności oddechowej

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny
Często	Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko	Dysfagia
Bardzo rzadko	Powiększenie ślinianek przyusznych, niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ wklonowanie kałowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna, zapalenie trzustki
Bardzo rzadko	Piorunująca martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Odczyny skórne
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Priapizm
Zaburzenia ogólne	
Często	Uczucie zmęczenia, gorączka, łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu lub regulacji temperatury ciała
Niezbyt często	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Bardzo rzadko	Nagła niewyjaśniona śmierć
Badania	
Rzadko	Zwiększenie wartości enzymu kinazy fosfokreatynowej CPK

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 zachłystowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek powyżej 2000 mg. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy wyzdrowieli po przyjęciu dawek powyżej 10000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nie przyjmujących wcześniej kłozapiny, 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

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego w ciągu pierwszych 6 godzin po zażyciu leku. 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

Kod ATC: N05 AH 02

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne. Pochodne diazepiny i oksazepiny.

Wykazano, że kłozapina należy do środków przeciwpsychotycznych, różnych od klasycznych leków z tej grupy.

W doświadczeniach farmakologicznych kłozapina nie powoduje katalepsji ani nie hamuje stereotypowych zachowań wywołanych przez apomorfina lub amfetaminę. Charakteryzuje się słabym działaniem blokującym receptory dopaminowe D₁, D₂, D₃ i D₅, jednak wykazuje silne działanie wobec receptora D₄ a dodatkowo, silne działanie anty- α -adrenergiczne, antycholinergiczne, antyhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Kłozapina ma również właściwości antyserotoninergiczne.

W warunkach klinicznych kłozapina powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie innymi lekami. W takich przypadkach kłozapina 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 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 głównych objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, działania niepożądane podobne do działań obserwowanych w chorobie Parkinsona 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 poważnymi 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 opornych na leczenie, gdy inne leki okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1) oraz do chorych, u których można wykonywać badania hematologiczne (patrz punkt 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Kłozapina przed wydalaniem jest niemal całkowicie metabolizowana. Z głównych metabolitów leku, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie kłozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej. W moczu i kale stwierdza się zaledwie śladowe ilości leku w postaci niezmienionej, około 50% podanej dawki jest wydalone w postaci metabolitów z moczem a 30% - z kałem.

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 działania rakotwórczego (toksyczne działania na reprodukcję, patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych Kłozapol, 25 mg, tabletki

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

Klozapol, 100 mg, tabletki
Skrobia ziemniaczana
Laktoza (18 mg)
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne SA
ul. Annopol 6 B, 03-236 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-462 Warszawa
ul. Miodowa 15

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

30.10.1995 r., 01.07.1996 r., 20.07.2004 r., 06.06.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-12-04