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 neutrofili w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (bezwzględna liczba neutrofili, ANC) i wynosi ≥1500/mm^3 (1,5 × 10^9/l) w populacji ogólnej oraz ≥1000/mm^3 (1,0 × 10^9/l) w przypadku pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN) oraz**
- **u których można dokonywać regularnych oznaczeń całkowitej liczby neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil counts*) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia, a następnie co miesiąc w ciągu kolejnych 34 tygodni (do zakończenia pierwszego roku leczenia). Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, częstość kontroli ANC należy zmniejszyć do oznaczania raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy ANC należy oznaczać raz w roku, pod warunkiem że w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła, owrzodzenie jamy ustnej lub gardła) należy natychmiast wykonać oznaczenie ANC. U pacjentów w podeszłym wieku oraz po dołączeniu kwasu walproinowego do klozapiny, zwłaszcza w początkowym okresie, należy rozważyć wykonanie dodatkowych oznaczeń ANC (patrz punkty 4.4 i 4.5).**

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Klozapol muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego. W czasie każdej konsultacji należy przypomnieć pacjentom przyjmującym produkt leczniczych Klozapol o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli pacjent stwierdzi u siebie początkowe objawy jakiejkolwiek 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).

<u>Zapalenie mięśnia sercowego</u>
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 tabletka zawiera 25 miligramów lub 100 miligramów klozapiny (*Clozapinum).*

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 18 mg laktozy jednowodnej
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

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

Klozapol 100 mg tabletki: 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 ze schizofrenią, u których występują ciężkie, niepoddające się leczeniu neurologiczne działania niepożądane 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 leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Psychoza 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 klozapiny, dostępne są tabletki Klozapol o innej mocy.
W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i sedacji polekowej konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

Stosowanie produktu leczniczego Klozapol można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których wartość ANC wynosi ≥ 1500/mm^3 ($1,5x10^9$/l) - według standaryzowanych wartości prawidłowych. 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 lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Klozapol pacjentom przyjmującym doustne leki przeciwpsychotyczne , zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi produktami leczniczymi poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.

Zaleca się następujące dawkowanie:

<u>Leczenie pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie</u>

Rozpoczynanie 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 dobowa 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 pod kątem 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 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), 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

Rozpoczynanie leczenia
Dawka początkowa nie może być większa niż 12,5 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 12,5 mg, najwyżej dwukrotnie w ciągu tygodnia, aby uzyskać docelowo dawkę 50 mg w ciągu 2 tygodni. Najlepiej jest podawać całkowitą dawkę dobową raz na dobę, wieczorem.

Zakres dawek terapeutycznych
Dawka podtrzymująca to zwykle 25 mg do 37,5 mg na dobę. Jeśli po leczeniu dawką 50 mg przez co najmniej tydzień nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, dawkę należy zwiększać o 12,5 mg na tydzień zachowując ostrożność.

Dawka maksymalna
Dawkę większą niż 50 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna dawka nie może być większa niż 100 mg na dobę.

Zwiększanie dawki należy ograniczyć lub przełożyć w czasie, jeśli 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 rozpoczynać leczenie od szczególnie małych dawek (12,5 mg podane jednorazowo w pierwszej dobie leczenia), a następnie zwiększać dawkę nie więcej niż o 25 mg na dobę.

Sposób podawania
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 leków przeciwpsychotycznych w postaci depot.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego.
- Niekontrolowana padaczka.
- Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki.
- Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależnie od przyczyny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego).
- Czynna choroba wątroby, związana z występowaniem nudności, jadłowstrętu lub żółtaczki; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.
- Porażenna niedrożność jelit.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Agranulocytoza
Klozapina może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania całkowitej liczby neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil count*). Dlatego konieczne jest zachowanie podanych niżej środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Ze względu na ryzyko związane ze leczeniem klozapiną jej stosowanie należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazana jest klozapina, jak to zostało opisane w punkcie 4.1 „Wskazania do stosowania", oraz:

- u pacjentów, u których na początku leczenia liczba neutrofili jest prawidłowa (całkowita liczba neutrofilii, ANC) i wynosi $\geq 1500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) w populacji ogólnej oraz $\geq 1000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) u pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN), oraz
- u pacjentów, u których regularnych pomiarów całkowitej liczby neutrofili (ANC) we krwi można dokonywać co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia, a następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w

wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną u pacjentów należy wykonać badanie krwi (patrz „Agranulocytoza") oraz zebrać wywiad i przeprowadzić badanie przedmiotowe. Pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub nieprawidłowymi wynikami badań serca w badaniu przedmiotowym należy skierować do specjalisty w celu wykonania dalszych badań, w tym np. EKG, a 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 muszą 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 ANC będzie mniejsza niż 1000/mm^3 (1,0x10^9/l) w jakimkolwiek momencie leczenia produktem leczniczym Klozapol. Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Klozapol przerwano z powodu zmniejszenia wartości 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 (BEN). Leczenie należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem. Patrz punkt „Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)".

<u>Monitorowanie całkowitej liczby neutrofili (ANC)</u>
W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Klozapol należywykonać morfologię krwi z rozmazem, aby upewnić się, że produkt leczniczy zostanie przepisany wyłącznie pacjentom z ANC ≥ 1500/mm^3 (1,5x10^9/l)]. Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Klozapol, całkowitą liczbę neutrofili należy monitorować w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni, a następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać co 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.

Monitorowanie należy prowadzić w opisany sposób przez cały okres leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym jego zakończeniu lub po przywróceniu hematologicznie prawidłowych wyników (patrz: „Małe wartości 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 wykonać morfologię krwi z rozmazem.

Małe wartości ANC

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Klozapol całkowita liczba neutrofili zmniejszy się do wartości pomiędzy 1500/mm^3(1,5x10^9/l) a 1000/mm^3 (1,0x10^9/l), pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości ANC odpowiednio co najmniej w zakresie 1000-1500/mm^3(l,0-1,5 x10^9/l). Po ustabilizowaniu się wartości ANC lub ustąpieniu zmniejszenia tych wartości, kontrolowanie należy wykonywać co miesiąc przez cały okres leczenia.

Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Klozapol całkowita liczba neutrofili (ANC) zmniejszy się poniżej 1000/mm^3 (1,0 x10^9/l), podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać. W takich przypadkach należy codziennie wykonywać morfologię krwi z rozmazem, 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 wyników.

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

Tabela 1. Działania, które należy podjąć w przypadku produktu Klozapol w zależności od wartości ANC w populacji ogólnej.

Morfologia krwi ANC/mm^3 (/l)	Konieczne działania
≥ 1500 (≥ 1,5x10^9)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Klozapol.
1000 - 1500 (1,0x10^9 - 1,5x10^9)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Klozapol, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji wyników lub zwiększenia wartości wyników, a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.
< 1000 (<1,0 x10^9)	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 zmniejszenie wartości ANC poniżej 1000/mm^3 (1,0x10^9/l), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog.

Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)

U pacjentów z potwierdzoną BEN skorygowany próg ANC konieczny do rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia klozapiną wynosi ≥1000/mm^3 (1,0 × 10^9/l). Jeśli wartość ANC wynosi między 500 a 999/mm^3 (0,5–0,9 × 10^9/l), kontrole należy przeprowadzać dwa razy w tygodniu. Klozapinę należy odstawić, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej 500/mm^3 (0,5 × 10^9/l).

Tabela 2. Działania, które należy podjąć w przypadku produktu Klozapol w zależności od wartości ANC u pacjentów z BEN

ANC/mm^3 (/l)	Konieczne działania
≥1000 (≥$1,0 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Klozapol
500–999 ($0,5 \times 10^9$–$0,9 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Klozapol, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji lub zwiększenia wartości wyników, a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.
<500 (<$0,5 \times 10^9$)	Natychmiastowe przerwanie terapii produktem leczniczym Klozapol, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, obserwacja w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać produktu ponownie.

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych
Pacjentom, u których leczenie przerwano z powodu niedoboru neutrofili (ANC, patrz wyżej), nie należy ponownie podawać klozapiny.
Lekarze przepisujący produkt leczniczy Klozapol powinni przechowywać wszystkie wyniki badań krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom. Jeśli nastąpi całkowite przerwanie leczenia, pacjentów należy kontrolować co tydzień przez 4 tygodnie.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn
U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Klozapol przez ponad dwa lata, a w wywiadzie nie występowała u nich neutropenia i przerwali leczenie z przyczyn innych niż neutropenia, wznowienie cotygodniowego kontrolowania nie jest konieczne – należy prowadzić kontrole jak przed przerwaniem leczenia, niezależnie od czasu trwania przerwy w leczeniu (tj. kontrolować raz w roku). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych nie trzeba wykonywać kontroli co tydzień przez 4 tygodnie.
U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Klozapol od 18 tygodni do 2 lat lub dłużej niż 2 lata, a w wywiadzie występowała u nich łagodna neutropenia, która nie prowadziła do przerwania leczenia, lub u pacjentów, u których przerwano leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień monitorować wartości 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 „Dawkowanie i sposób podawania"). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych należy wykonywać kontrole co tydzień przez 4 tygodnie.

W poniższej tabeli 3 podsumowano sposób kontrolowania wartości ANC po przerwaniu leczenia produktem Klozapol.

Tabela 3. Kontrolowanie wartości ANC po wznowieniu leczenia klozapiną po uprzednim przerwaniu leczenia z innych (niehematologicznych) przyczyn

Czas trwania leczenia przed przerwaniem	Epizody neutropenii przed przerwaniem leczenia	Czas trwania przerwy	Zalecany sposób kontrolowania wartości ANC
≥2 lata	Nie	Nieistotny	Harmonogram stosowany przed przerwaniem leczenia

			(tj. coroczna kontrola).
≥2 lata	Tak	Od 3 dni do <4 tygodni	Co tydzień przez 6 tygodni. Następnie, jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, kontrolować parametry nie rzadziej niż co 4 tygodnie.
>18 tygodni – 2 lata	Tak lub nie	Od 3 dni do <4 tygodni	
≥2 lata	Tak	≥4 tygodnie	Co tydzień przez następne 18 tygodni leczenia, następnie co miesiąc i ponownie ustalić dawkę, stopniowo ją zwiększając.
>18 tygodni – 2 lata	Tak lub nie	≥4 tygodnie	

Inne środki ostrożności

Eozynofilia
W przypadku wystąpienia eozynofilii zaleca się przerwanie podawania produktu leczniczego Klozapol, jeśli liczba eozynofili zwiększy się powyżej 3 000/mm^3 (3,0x10^9/l); leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej 1 000/mm^3 (1,0x10^9/l).

Małopłytkowość
W przypadku wystąpienia małopłytkowości zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Klozapol, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej 50 000/mm^3 (50x10^9/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. Bardzo rzadko 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 osierdzia, wysięku osierdziowego i kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem klozapiny; wśród nich były także przypadki śmiertelne. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w 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 podejrzewanego 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. Niedomykalność 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 leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową lub **wydłużeniem odstępu QTc** w wywiadzie rodzinnym. Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność podczas stosowania klozapiny łącznie z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu 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 mózgu.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej
Stosowanie produktu leczniczego Klozapol może być związane z występowaniem żylnej **choroby zakrzepowo-zatorowej,** z tego względu należy unikać unieruchomienia pacjentów.
Zgłaszano przypadki żylnej 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**, **powstawania kamieni kałowych, porażennej niedrożności jelita , ostrego rozdęcia okrężnicy i zawału/niedokrwienia jelita**(patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach przeciwcholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia.

Gorączka
Podczas leczenia produktem leczniczym 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 wartości ANC. 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.

Upadki
Klozapol może powodować drgawki, senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i zaburzenia równowagi, które mogą powodować upadki, i w konsekwencji, złamania i inne urazy. U pacjentów z chorobami, stanami lub przyjmujących leki, które mogą nasilać to działanie należy przeprowadzić analizę ryzyka upadków przed rozpoczęciem leczenia przeciwpsychotycznego i powtarzać ją u pacjentów długotrwale leczonych przeciwpsychotycznie.

Zmiany metabolizmu
Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak 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 przeciwcukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego produktu leczniczego. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia klozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

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

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

Efekty z odbicia, działania po przerwaniu leczenia
W przypadku nagłego przerwania leczenia klozapiną 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 cholinergicznych 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 Klozapol, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Klozapol 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 Klozapol 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 Klozapol, konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (60 lat i starsi)
U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczynanie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2).

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

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 60 lat i więcej) mogą być również szczególnie wrażliwi na przeciwcholinergiczne działania klozapiny, 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 lekami przeciwpsychotycznymi nieznacznie zwiększa się ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Brak wystarczających danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana.

Klozapol nie jest zatwierdzony w leczeniu otępienia związanego z zaburzeniami zachowania.

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

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

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 leków przeciwpsychotycznych w postaci depot (o działaniu mielosupresyjnym), 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 leków hamujących czynność OUN, takich jak opioidowe leki przeciwbólowe , leki 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 substancji o działaniu przeciwcholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

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

Jednoczesne podawanie substancji hamujących działanie niektórych izoenzymów cytochromu P450 może zwiększać stężenie 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 – fluwoksamina. Niektóre inne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna, paroksetyna i w mniejszym stopniu sertralina, należą do inhibitorów CYP 2D6 i dlatego występowanie istotnych interakcji farmakokinetycznych z klozapiną jest mniej prawdopodobne. Podobnie, mało prawdopodobne jest występowanie interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP 3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, 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 zajść 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. Podłoże tych interakcji nie zostało w pełni wyjaśnione.

Jednoczesne przyjmowanie substancji 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 substancjami należy wziąć pod uwagę możliwość zmniejszenia skuteczności klozapiny.

Inne
Jednoczesne stosowanie litu i innych substancji oddziałujących na OUN może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Zgłaszano rzadkie, ale ciężkie przypadki napadów padaczkowych, w tym u pacjentów bez padaczki, oraz pojedyncze przypadki majaczenia, gdy klozapinę podawano z kwasem walproinowym.

Działania te są prawdopodobnie wynikiem interakcji farmakodynamicznych, których mechanizm nie został jeszcze ustalony.

Jednoczesne leczenie klozapiną i kwasem walproinowym może zwiększać ryzyko neutropenii. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie klozapiny z kwasem walproinowym, konieczne jest prowadzenie dokładnej obserwacji.

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

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy ostrożnie 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 4. Wykaz najczęstszych interakcji z klozapiną

Leki	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbama-zepina, chloramfenikol, sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylbutazon, metamizol), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpsychotyczne depot w postaci iniekcji	Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny.	Klozapiny **nie należy stosować** jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym na szpik kostny (patrz punkt 4.3).
Benzodiazepiny	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania.	Występowanie interakcji jest rzadkie, jednak zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. 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.
Leki przeciwcholinergiczne	Klozapina nasila działanie tych leków poprzez addycyjny efekt przeciwcholinergiczny.	Należy obserwować pacjentów w kierunku przeciwcholinergicznych działań niepożądanych (np. zaparcia), zwłaszcza, gdy produkty lecznicze te są stosowane w celu

		opanowania nadmiernego wydzielania śliny.
Leki przeciwnadciśnieniowe	Klozapina może nasilać hipotensyjne działanie tych leków ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy klozapina stosowana 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 klozapina stosowana jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy klozapina 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)	Klozapina może spowodować zwiększenie osoczowego stężenia tych leków ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza	Pacjentów należy monitorować w kierunku ewentualnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tych leków, a dawkę leku wiążącego 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 psychotycznych.
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, perazyna lub doustne środki antykoncepcyjne (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klozapiny.	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania leków hamujących CYP1A2 lub CYP3A4, ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt inhibicji CYP2C19 może być niewielki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę 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). Należy zachować ostrożność przepisując Klozapol kobietom w ciąży.

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 mc., co odpowiada dawce dla ludzi 6,4 mg/kg mc. lub około 1/3 maksymalnej dopuszczalnej dawki dla osoby dorosłej, nie miała wpływu na płodność.

Kobiety w wieku rozrodczym
W wyniku zamiany 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 obsługiwania 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 opornej 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 wcześnie 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 psychotyczne.

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 wartości ANC (patrz punkt 4.4).
W Tabeli 5 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia klozapiną.

Tabela 5: Szacowania częstość występowania agranulocytozy[1]

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

[1]Według UK Clozapine Patient Monitoring Service- rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001
[2] Osobo-czas to suma jednostek czasu, w których pacjenci objęci rejestrem otrzymywali klozapinę przed wystąpieniem agranulocytozy. Na przykład 100 000 osobo-tygodni odpowiada liczbie 1000 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 100 tygodni (100*1000=100 000) lub 200 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 500 tygodni (200*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 powodowało normalizację stężenia glukozy u większości pacjentów, a w kilku przypadkach ponowne podanie klozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy insulinoniezależnej, 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 uogólnione napady padaczkowe. 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 leków 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 lekami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych, poprawiał się podczas leczenia klozapiną

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 i 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 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 pod uwagę możliwość takiego rozpoznania.

Zgłaszano pojedyncze przypadki arytmii, zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki śmiertelne. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych 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 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. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących klozapinę.

Zaburzenia naczyniowe
Rzadko zgłaszano przypadki występowania żylnej 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 6) zestawiono działania niepożądane, o których informacje pochodzą ze spontanicznych doniesień lub z badań klinicznych.

Tabela 6. 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 (≥ l/10), często (≥ 1/100 do <l/10), niezbyt często (≥ l/1 000 do < l/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < l/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Posocznica*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia, zmniejszenie liczby leukocytów, neutropenia, eozynofiIia, leukocytoza
Niezbyt często	Agranulocytoza
Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Małopłytkowość, nadpłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń*
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy, otyłość*
Bardzo rzadko	Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia

Zaburzenia psychiczne	
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Jąkanie
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność/uspokojenie, zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/drgawki/ drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzja, drżenie, sztywność, ból głowy
Niezbyt często	Złośliwy zespół neuroleptyczny, jąkanie
Rzadko	Splątanie, majaczenie
Bardzo rzadko	Późne dyskinezy, objawy obsesyjno-kompulsyjne
Częstość nieznana	Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurothotonus*, zespół niespokojnych nóg*
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	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*, zapalenie mięśnia sercowego czasami prowadzące do zgonu*, ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa*, kołatanie serca*, migotanie przedsionków*, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie
Rzadko	Zakrzepica z zatorami
Częstość nieznana	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedociśnienie*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Aspiracja pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne, zespół bezdechu sennego*
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa, zatrzymanie czynności oddechowej
Częstość nieznana	Wysięk opłucnowy*,upośledzenie drożności nosa*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny
Często	Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko	Dysfagia

Bardzo rzadko	Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ powstawanie kamieni kałowych, powiększenie ślinianek przyusznych
Częstość nieznana	Ostre rozdęcie okrężnicy, czasami prowadzące do zgonu*, zawał/niedokrwienie jelita, czasami prowadzące do zgonu*,biegunka*, uczucie dyskomfortu w żołądku/zgaga/ niestrawność*, zapalenie okrężnicy*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna
Bardzo rzadko	Piorunująca martwica wątroby
Częstość nieznana	Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność, Zwłóknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepieniem wątroby*.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Odczyny skórne
Częstość nieznana	Zaburzenia pigmentacji*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rabdomioliza*,osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczeń rumieniowaty*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana	Niewydolność nerek, moczenie nocne*
Ciąża, połóg i okres poporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Priapizm
Częstość nieznana	Wytrysk wsteczny*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu lub regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia
Bardzo rzadko	Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie

Częstość nieznana	Zapalenie błon surowiczych*(polyserositis)
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększona aktywność enzymu kinazy fosfokreatynowej CPK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	Upadki (związane z wywołanymi przyjmowaniem klozapiny drgawkami, sennością, niedociśnieniem ortostatycznym, niestabilnością ruchową i zaburzeniami równowagi)*

*Działania niepożądane 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
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.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 dotychczasowych doniesień, śmiertelność wynosiła 12%. Większość zgonów była związana z niewydolnością serca lub zachłystowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek powyżej 2 000 mg. Istnieją doniesienia o pozytywnym wyniku leczenia przedawkowania u pacjentów, którzy przyjęli dawki większe niż 10 000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nieprzyjmujących wcześniej klozapiny, zażycie dawek wynoszących zaledwie 400 mg doprowadziło do zagrażających życiu stanów śpiączki, a w jednym przypadku, do śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z przedziału od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę bez skutków śmiertelnych.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe
Senność, letarg, 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 leków 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 D_1, D_2, D_3 i D_5, jednak wykazuje silne działanie wobec receptora D_4.

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

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

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

Potencjalnie ciężkimi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez klozapinę są granulocytopenia i agranulocytoza, występujące z szacunkową częstością, odpowiednio, 3% i 0,7%. Ze względu na ryzyko tych działań, podawanie klozapiny 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 klozapina wchłaniana jest w 90-95%; szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego są niezależne od przyjmowanego pokarmu.
Klozapina 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. Klozapina wiąże się z białkami osocza w 95%.

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

Eliminacja
Eliminacja 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 stosowaniu dawek 75 mg codziennie przez 7 dni.

W moczu i kale stwierdza się zaledwie śladowe ilości substancji czynnej w postaci niezmienionej, około 50% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a 30% - z kałem.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka (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 25ºC.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Klozapol, 100 mg, tabletki
50 tabletek (2 blistry po 25 tabletek) w blistrach 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

07.10.2025