

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Neozapin[®], 25 mg, oralne disperzibilne tablete

▲
Neozapin[®], 100 mg, oralne disperzibilne tablete

▲
Neozapin[®], 200 mg, oralne disperzibilne tablete

INN: klozapin

Lek Neozapin može izazvati agranulocitozu. Njegova upotreba treba da bude ograničena na sledeće kategorije pacijenata:

- pacijente sa shizofrenijom koji ne reaguju na terapiju klasičnim antipsihoticima, ili je ne podnose, ili sa psihozom u Parkinsonovoj bolesti kada su druge terapije bile neuspešne (videti odeljak 4.1),
- pacijente koji u početku imaju normalne leukocitarne nalaze (broj belih krvnih ćelija $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{L}$) kao i apsolutni broj neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{L}$), i
- pacijente kod kojih se može sprovesti redovna kontrola broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila, redom koji sledi: jednom nedeljno tokom prvih 18 nedelja terapije i zatim najmanje svake 4 nedelje posle toga, dok traje terapija. Praćenje se mora nastaviti tokom terapije i 4 nedelje posle potpunog ukidanja terapije lekom Neozapin (videti odeljak 4.4).

Lekari koji propisuju lek moraju u potpunosti da ispoštuju tražene bezbednosne mere. Prilikom svake konsultacije, pacijent koji dobija lek Neozapin se mora podsetiti da se obrati nadležnom lekaru odmah ukoliko uoči da se kod njega razvija bilo kakva infekcija. Posebnu pažnju treba obratiti na tegobe slične gripu, kao što su povišena telesna temperatura ili bolovi u grlu i drugi znaci infekcije, koje mogu biti pokazatelji neutropenije (videti odeljak 4.4).

Lek Neozapin se mora izdavati pod strogim medicinskim nadzorom i u skladu sa zvaničnim preporukama (videti odeljak 4.4).

Miokarditis

Klozapin je povezan sa povećanim rizikom od pojave miokarditisa koji je u retkim slučajevima bio sa smrtnim ishodom. Povećan rizik od miokarditisa je najveći u prva 2 meseca terapije. Smrtni slučajevi zbog kardiomiopatije takođe su retko prijavljivani (videti odeljak 4.4).

Na miokarditis ili kardiomiopatiju treba posumnjati ukoliko se kod pacijenata pojavi uporna tahikardija u mirovanju, posebno u prva 2 meseca terapije, i/ili ukoliko se pojave palpitacije, aritmije, bol u grudima ili drugi znaci i simptomi srčane insuficijencije (npr. neobjašnjivi umor, dispnea, tahipnea) ili simptomi koji su slični infarktu miokarda (videti odeljak 4.4).

Ukoliko se sumnja na miokarditis ili kardiomiopatiju, terapiju lekom Neozapin treba odmah prekinuti i pacijenta odmah uputiti kardiologu (videti odeljak 4.4).

Pacijentima kod kojih su se pojavili miokarditis ili kardiomiopatija povezani sa primenom klozapina ne sme se ponovo davati klozapin (videti odeljke 4.3 i 4.4).

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Neozapin 25 mg, oralna disperzibilna tableta.

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 25 mg klozapina.

Neozapin 100 mg, oralna disperzibilna tableta.
Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 100 mg klozapina.

Neozapin 200 mg, oralna disperzibilna tableta.
Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 200 mg klozapina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom : aspartam (E 951).

Jedna oralna disperzibilna tableta 25 mg, sadrži 3,10 mg aspartama (E951).
Jedna oralna disperzibilna tableta, 100 mg, sadrži 12,40 mg aspartama (E 951).
Jedna oralna disperzibilna tableta, 200 mg, sadrži 24,80 mg aspartama (E 951).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta

Neozapin, 25 mg, oralna disperzibilna tableta:

Žute, okrugle, ravne tablete prečnika približno 8 mm. Tablete imaju utisnutu oznaku „C7PN” na jednoj i „25” na drugoj strani.

Neozapin, 100 mg, oralna disperzibilna tableta:

Žute, okrugle, ravne tablete prečnika približno 13 mm. Tablete imaju utisnutu oznaku „C7PN” na jednoj i „100” na drugoj strani.

Neozapin, 200 mg, oralna disperzibilna tableta:

Žute, okrugle, ravne tablete prečnika približno 16 mm. Tablete imaju utisnutu oznaku „C7PN” na jednoj i „200” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Shizofrenija rezistentna na terapiju

Klozapin je indikovano za terapiju pacijenata sa shizofrenijom koji su rezistentni na terapiju, i kod pacijenata sa shizofrenijom koji imaju teške, nelečive neurološke neželjene reakcije na druge antipsihotike, uključujući i atipične antipsihotike.

Terapijska rezistencija se definiše kao izostanak zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja uprkos primeni adekvatnih doza, najmanje dva različita antipsihotika, uključujući atipične antipsihotike, koji su primenjivani u dovoljno dugom vremenskom periodu.

Psihoteični poremećaji koji se javljaju tokom Parkinsonove bolesti

Klozapin je takođe indikovano u terapiji psihoteičnih poremećaja koji se javljaju u okviru Parkinsonove bolesti, kada primena standardne terapije nije bila uspešna.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje se mora prilagoditi individualno, svakom pacijentu. Kod svakog pacijenta uvek se terapija mora započeti uzimanjem najmanje efikasne doze.

Ukoliko potrebnu dozu nije moguće postići primenom jedne jačine ovog leka, treba upotrebiti drugi lek koji je odgovarajuće jačine a koji je dostupan u Republici Srbiji. Pažljivo titriranje doze i doziranje u podeljenim dozama je neophodno da bi se rizik od hipotenzije, konvulzija i sedacije sveo na najmanju moguću meru.

Započinjanje terapije ovim lekom mora se ograničiti samo na pacijente kod kojih je broj belih krvnih ćelija $\geq 3500 / \text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9 / \text{L}$), a apsolutni broj neutrofila $\geq 2000 / \text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9 / \text{L}$) u okviru standardizovanih normalnih vrednosti.

Prilagođavanje doze je indikovano kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji stupaju u farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije sa klozapinom, kao što su benzodiazepini ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (videti odeljak 4.5).

Prelazak sa terapije drugim antipsihoticima na terapiju lekom Neozapin

Opšta preporuka je da se lek Neozapin ne primenjuje u kombinaciji sa drugim antipsihoticima. Kada je potrebno započeti terapiju ovim lekom kod pacijenata koji su već na terapiji oralnim antipsihotikom, preporučuje se da se prethodno postepeno obustavi primena datog antipsihotika.

Preporučene doze su opisane u nastavku:

Pacijenti sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju

Početna terapija

Primenjuje se doza od 12,5 mg (koju je moguće postići primenom drugog leka koji je odgovarajuće jačine a dostupan je u Republici Srbiji) jednom ili dva puta, prvog dana, a zatim 25 mg jednom ili dva puta drugog dana. Ako se lek dobro podnosi, dnevna doza se može polako povećavati za po 25 do 50 mg, kako bi se tokom 2 do 3 nedelje postigle doze do 300 mg/dan. Zatim, ako je potrebno, dnevna doza se može i dalje povećavati za po 50 do 100 mg, u intervalima od pola nedelje ili, još bolje, nedelju dana.

Raspon terapijskih doza

Kod većine pacijenata, postizanje antipsihotičkog dejstva se može očekivati pri primeni doza od 200 do 450 mg/dan, u podeljenim dozama. Ukupna dnevna doza se može neravnomerno podeliti, tako da se veća doza uzme uveče pre spavanja.

Maksimalna doza

Za postizanje potpunog terapijskog efekta, malom broju pacijenata mogu biti potrebne veće doze. U tom slučaju dozvoljeno je povećavati dozu, uz oprez, (za ne više od po 100 mg) do 900 mg/dan. Međutim, treba imati u vidu mogućnost povećanja neželjenih reakcija (posebno epileptičnih napada) pri primeni doza većih od 450 mg/dan.

Doza održavanja

Nakon postizanja maksimalnog terapijskog odgovora, kod mnogih pacijenata efekat se može efikasno održavati manjim dozama. Zbog toga se preporučuje pažljiva nishodna titracija doze. Terapija održavanja treba da traje najmanje 6 meseci. Ako dnevna doza ne prelazi 200 mg, lek se može primenjivati jednom dnevno, uveče.

Završetak terapije

U slučaju da se planira završetak terapije lekom Neozapin, preporučuje se postepeno smanjivanje doze tokom perioda od 1 do 2 nedelje. Ako je neophodno naglo prekinuti terapiju, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave reakcija usled obustave leka (videti odeljak 4.4).

Ponovno uvođenje terapije

Kod pacijenata kod kojih je od poslednje doze leka prošlo više od 2 dana, terapija se mora ponovo započeti dozom od 12,5 mg (koju je moguće postići primenom drugog leka koji je odgovarajuće jačine a dostupan je u Republici Srbiji), jednom ili dva puta dnevno, prvog dana. Ako se ova doza dobro podnosi, moguće je brže titrirati dozu do terapijske doze, nego što se preporučuje kod prvog uvođenja terapije. Međutim, kod pacijenata kod kojih je pri prvom doziranju došlo do respiratornog ili srčanog zastoja (videti odeljak 4.4), ali je zatim uspešno sprovedena titracija do terapijske doze, ponovno uvođenje terapije treba sprovesti izuzetno oprezno.

Psihitički poremećaji u Parkinsonovoj bolesti, u slučaju kada primena standardne terapije nije imala uspeha

Početna terapija

Početna doza ne sme da bude veća od 12,5 mg/dan (koju je moguće postići primenom drugog leka koji je odgovarajuće jačine a dostupan je u Republici Srbiji) i uzima se uveče. Dalje povećanje doze mora biti za po

12,5 mg, sa najviše dva povećanja nedeljno, do maksimalne doze od 50 mg/dan koja se sme postići tek na kraju druge nedelje. Preporuka je da se ukupna dnevna doza uzima kao pojedinačna doza uveče.

Raspon terapijske doze

Prosečna efektivna doza se obično nalazi između 25 i 37,5 mg/dan. U slučaju da terapija dozom od 50 mg/dan, tokom najmanje jedne nedelje, ne daje zadovoljavajući terapijski odgovor, doza se može uz oprez povećavati za po 12,5 mg/nedeljno.

Maksimalna doza

Doza od 50 mg/dan može biti prekoračena samo u izuzetnim slučajevima, a maksimalna doza od 100 mg/dan nikada se ne sme prekoračiti.

U slučaju da se jave ortostatska hipotenzija, izražena sedacija ili konfuzija, treba ograničiti ili odložiti povećanje doze. Tokom prvih nedelja terapije potrebno je pratiti vrednosti krvnog pritiska.

Doza održavanja

Kada dođe do potpunog nestanka psihotičnih simptoma u trajanju od najmanje 2 nedelje, moguće je povećati dozu antiparkinsonika, ako je to indikovano na osnovu motornog statusa pacijenta. Ukoliko ovaj pristup dovede do ponovne pojave psihotičnih simptoma, doza leka Neozapin može se povećavati za po 12,5 mg/nedeljno, do maksimalne doze od 100 mg/dan, primenjene jednom dnevno ili u dve podeljene doze (videti tekst iznad).

Završetak terapije

Preporučuje se postepeno smanjivanje doze za po 12,5 mg (koju je moguće postići primenom drugog leka koji je odgovarajuće jačine a dostupan je u Republici Srbiji), tokom najmanje jedne (poželjno tokom dve) nedelje.

Terapija se mora odmah prekinuti u slučaju pojave neutropenije ili agranulocitoze (videti odeljak 4.4). U ovim situacijama, veoma je važno pažljivo praćenje pacijenta od strane psihijatra, s obzirom na to da se simptomi bolesti vrlo brzo mogu ponovo javiti.

Posebne populacije

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre klozapin treba primenjivati sa oprezom, uz redovno sprovođenje testova funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Primena kod dece i adolescenata

Nisu sprovedene pedijatrijske studije. Bezbednost i efikasnost klozapina kod dece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu ustanovljene. Klozapin ne treba primenjivati u ovoj populaciji pacijenata, sve dok ne budu dostupni dodatni podaci.

Primena kod pacijenata starijih od 60 godina

Preporučuje se započinjanje terapije veoma malim dozama (12,5 mg (koju je moguće postići primenom drugog leka koji je odgovarajuće jačine a dostupan je u Republici Srbiji), jednom dnevno prvog dana), sa daljim povećanjem doze ograničenim na 25 mg/dan.

Način primene

Lek Neozapin se uzima oralno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti koji nisu u mogućnosti da se podvrgnu redovnim ispitivanjima krvi.
- Toksične ili idiosinkratske granulocitopenije/agranulocitoze u anamnezi (sa izuzetkom granulocitopenije/agranulocitoze koje su posledica prethodne hemioterapije).
- Agranulocitoza indukovana klozapinom u anamnezi.

- Terapija lekom Neozapin ne sme se započinjati istovremeno sa lekovima za koje se zna da imaju značajan potencijal da izazovu agranulocitozu; mora se izbegavati istovremena primena antipsihotika u obliku depo preparata.
- Oštećenje funkcije koštane srži.
- Nekontrolisana epilepsija.
- Alkoholne i druge toksične psihoze, intoksikacije lekovima, komatozna stanja.
- Cirkulatorni kolaps i/ili depresija CNS-a iz bilo kog razloga.
- Teški bubrežni ili srčani poremećaji (npr. miokarditis).
- Akutno oboljenje jetre udruženo sa mučninom, anoreksijom ili žuticom; progresivno oboljenje jetre, insuficijencija jetre.
- Paralitički ileus.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Agranulocitoza

Primena leka Neozapin može da dovede do pojave agranulocitoze. Incidenca agranulocitoze i stopa smrtnosti onih kod kojih se razvije agranulocitoza je značajno smanjena nakon uvođenja kontrole broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila. Sledeće mere opreza su zbog toga obavezne i treba ih sprovoditi u skladu sa zvaničnim preporukama.

Zbog rizika koji je povezan sa lekom Neozapin, njegova upotreba je ograničena na pacijente kod kojih je terapija indikovana kao što je dato u odeljku 4.1 i:

- kod pacijenata koji u početku imaju normalne laboratorijske nalaze leukocita (broj belih krvnih ćelija $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) i apsolutnog broja neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$), i
- kod pacijenata kod kojih se može sprovesti redovna kontrola broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila jednom nedeljno tokom prvih 18 nedelja terapije i najmanje svake 4 nedelje posle toga. Praćenje se mora nastaviti tokom terapije i 4 nedelje posle potpunog ukidanja leka Neozapin.

Pre započinjanja terapije klopazinom pacijenti treba da urade krvnu sliku (videti „agranulocitoza“), zatim uzeti anamnezu i uraditi fizikalni pregled. Pacijente koji u anamnezi imaju oboljenja srca ili abnormalni srčani nalaz ustanovljen fizikalnim pregledom, treba uputiti kod specijaliste radi daljih ispitivanja koja mogu uključiti EKG, a pacijentu propisati terapiju samo u slučaju kada očekivana korist jasno prevazilazi rizik (videti odeljak 4.3). Lekar koji propisuje lek treba da razmotri sprovođenje EKG pregleda pre propisivanja terapije.

Lekar koji propisuje lek mora u potpunosti ispuniti sve zahtevane bezbednosne mere.

Pre započinjanja terapije, lekar mora da bude siguran da pacijent nije imao prethodne neželjene hematološke reakcije na klopazin koje su zahtevale prekid terapije. Recepti ne treba da budu izdavani za period duži od vremenskog intervala između dve kontrole krvne slike.

Hitan prekid terapije lekom Neozapin je obavezan u slučaju da je broj belih krvnih ćelija manji od $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) ili apsolutni broj neutrofila manji od $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) u bilo kom periodu tokom terapije lekom Neozapin. Pacijenti kod kojih je prekinuta terapija lekom Neozapin zbog rezultata smanjenog broja belih krvnih ćelija ili apsolutnog broja neutrofila ne smeju ponovo uzimati lek Neozapin.

Pri svakom savetovanju, pacijent koji uzima Neozapin se mora podsetiti da odmah kontaktira lekara koji mu propisuje lek ako dođe do razvoja bilo kakve infekcije. Posebnu pažnju treba obratiti na tegobe slične gripu kao što su povišena telesna temperatura ili bol u grlu ili drugi znaci infekcije, koji mogu ukazivati na neutropeniju. Pacijenti i oni koji brinu o njima moraju biti informisani, da se u slučaju pojave ovih simptoma, pacijentima mora odmah uraditi krvna slika. Lekarima koji propisuju lek savetuje se da pažljivo evidentiraju sve rezultate analiza krvi pacijenata i da preduzmu neophodne korake kako bi se sprečilo da ovi pacijenti u budućnosti ponovo budu podvrgnuti terapiji ovim lekom.

Pacijenti sa primarnim poremećajima koštane srži u anamnezi mogu da budu na terapiji lekom Neozapin samo ukoliko korist prevazilazi rizik. Pre započinjanja terapije lekom Neozapin ove pacijente treba pažljivo da pregleda hematolog.

Pacijente koji imaju nizak broj belih krvnih ćelija zbog benigne neutropenije etničkog porekla treba posebno razmotriti i mogu započeti terapiju lekom Neozapin samo uz saglasnost hematologa.

Praćenje broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila

Broj belih krvnih ćelija i diferencijalna krvna slika moraju se uraditi tokom 10 dana pre početka terapije lekom Neozapin, da bi se osiguralo da će samo pacijentima sa normalnim vrednostima broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila (broj belih krvnih ćelija $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) i apsolutnog broja neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)), biti propisan lek Neozapin. Nakon započinjanja terapije lekom Neozapin, mora se vršiti kontrola i praćenje broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila jednom nedeljno tokom prvih 18 nedelja terapije, i nakon toga u intervalu od najmanje četiri nedelje.

Praćenje se mora nastaviti tokom terapije i 4 nedelje nakon potpune obustave terapije lekom Neozapin ili dok ne dođe do hematološkog oporavka (videti "Nizak broj belih krvnih ćelija/ apsolutnog broja neutrofila" u nastavku teksta). Pri svakom savetovanju, pacijent se mora podsetiti da kontaktira lekara koji mu propisuje lek, odmah nakon nastanka bilo kakve infekcije, povišene telesne temperature, bola u grlu ili drugih simptoma sličnih gripu. Broj belih krvnih ćelija i diferencijalna krvna slika mora se odrediti odmah, ukoliko se jave bilo kakvi simptomi ili znaci infekcije.

Nizak broj belih krvnih ćelija/ apsolutnog broja neutrofila

Ukoliko tokom terapije lekom Neozapin broj belih krvnih ćelija padne između $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) i $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$), ili apsolutni broj neutrofila padne između $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) i $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), hematološke procene se moraju izvoditi najmanje dva puta nedeljno dok se broj belih krvnih ćelija kod pacijenta ne stabilizuje u opsegu $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{L}$) i apsolutni broj neutrofila u opsegu $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{L}$) ili više.

Hitan prekid terapije lekom Neozapin je obavezan ukoliko je broj belih krvnih ćelija ispod $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$), ili apsolutan broj neutrofila iznosi manje od $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), tokom terapije lekom Neozapin. Broj belih krvnih ćelija i diferencijalnu krvnu sliku treba određivati dnevno i pacijenti treba da budu pažljivo praćeni zbog simptoma sličnih gripu ili drugih simptoma koji bi ukazivali na infekciju.

Preporučuje se potvrđivanje hematoloških vrednosti sa dve krvne slike urađene u toku dva uzastopna dana; ipak, terapiju lekom Neozapin treba prekinuti nakon prve analize krvi.

Nakon obustave primene leka Neozapin, potrebne su hematološke procene, sve dok ne dođe do hematološkog oporavka.

Tabela 1

Broj krvnih ćelija		Neophodne mere
Broj belih krvnih ćelija/ mm^3 (/L)	Apsolutan broj neutrofila/ mm^3 (/L)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Nastaviti terapiju lekom Neozapin
Između ≥ 3000 i < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ i $< 3,5 \times 10^9$)	Između ≥ 1500 i < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ i $< 2,0 \times 10^9$)	Nastaviti terapiju lekom Neozapin, kontrola krvne slike dva puta nedeljno, dok se broj ne stabilizuje ili poveća
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Hitno prekinuti terapiju lekom Neozapin, kontrola krvne slike svakodnevno, sve dok se hematološki poremećaj ne povuče, uključujući i praćenje zbog moguće pojave infekcije. Ne propisivati pacijentu ponovo lek Neozapin.

Ako se prekine sa primenom leka Neozapin, a ipak dođe do daljeg pada vrednosti broja belih krvnih ćelija ispod $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) ili vrednosti apsolutnog broja neutrofila ispod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), potrebno je da terapiju ovih pacijenata vodi hematolog sa iskustvom.

Prekid terapije iz hematoloških razloga

Pacijenti kod kojih je terapija lekom Neozapin obustavljena zbog pada broja belih krvnih ćelija ili apsolutnog broja neutrofila (videti u prethodnom delu teksta), ne smeju ponovo uzimati lek Neozapin.

Lekarima koji propisuju lek savetuje se da pažljivo evidentiraju sve rezultate analiza krvi pacijenata i preduzmu neophodne korake kako bi se sprečilo da pacijent u budućnosti ponovo uzima lek.

Prekid terapije zbog drugih razloga

Pacijenti koji su bili na terapiji klopazinom više od 18 nedelja i prekinuli terapiju na više od tri dana, ali manje od 4 nedelje, treba da urade kontrolne laboratorijske analize krvi kako bi videli kakav je broj belih krvnih ćelija i apsolutni broj neutrofila, svake nedelje tokom narednih 6 nedelja. Ukoliko se ne utvrde nikakvi hematološki poremećaji, može se uspostaviti praćenje u intervalima koji nisu duži od 4 nedelje. Ukoliko je terapija lekom Neozapin prekinuta na 4 nedelje ili duže, nedeljno praćenje je potrebno u narednih 18 nedelja terapije uz ponovno titriranje doze (videti odeljak 4.2).

Eozinofilija

U slučaju pojave **eozinofilije**, preporučuje se prekid terapije lekom Neozapin, ukoliko broj eozinofila prelazi $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$); terapiju treba ponovo započeti samo ukoliko broj eozinofila padne ispod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Trombocitopenija

U slučaju pojave **trombocitopenije**, preporučuje se prekid terapije lekom Neozapin, ukoliko broj trombocita padne ispod $50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$).

Kardiovaskularni poremećaji

Ortostatska hipotenzija, sa ili bez sinkope, može se javiti tokom terapije lekom Neozapin. Stanje kolapsa se retko može pogoršati i može biti praćeno srčanim i/ili respiratornim zastojeom. Ovakve pojave se češće javljaju tokom istovremene upotrebe benzodiazepina ili bilo kog drugog psihotropnog leka (videti odeljak 4.5) i tokom inicijalne titracije povezane sa brzim povećanjem doze; veoma retko ovi događaji se mogu javiti čak i posle prve doze. Zbog toga je neophodan poseban nadzor pacijenata koji počinju terapiju lekom Neozapin. Praćenje krvnog pritiska u stojećem i ležećem položaju je neophodno tokom prvih nedelja terapije pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Analiza bezbednosnih podataka ukazuje da je primena leka Neozapin povezana sa povećanim rizikom od **miokarditisa** naročito, ali ne samo tokom prva dva meseca terapije. Neki slučajevi miokarditisa su bili sa smrtnim ishodom.

Perikarditis/perikardijalna efuzija i kardiomiopatija su takođe prijavljivani u vezi sa upotrebom klopazina; ovi izveštaji takođe uključuju smrtno ishode. Na miokarditis ili kardiomiopatiju treba posumnjati kod pacijenata koji su imali perzistentnu tahikardiju u mirovanju, naročito u prva dva meseca terapije, i/ili palpitacije, aritmije, bol u grudima ili druge znake i simptome srčane insuficijencije (npr. neobjašnjivi umor, dispnea, tahipnea), ili simptomi koji „imitiraju“ infarkt miokarda. Drugi simptomi koji mogu biti dodatno prisutni pored gore navedenih su simptomi slični gripu. Ako se sumnja na miokarditis ili kardiomiopatiju, terapija lekom Neozapin treba da bude odmah prekinuta, a pacijenta odmah uputiti kod kardiologa.

Kod pacijenata kod kojih se u toku primene klopazina razvije kardiomiopatija, postoji mogućnost gubitka funkcije mitralne valvule. Gubitak funkcije mitralne valvule prijavljen je u slučajevima kardiomiopatije uzrokovane klopazinom. Ovi slučajevi su obuhvatali blagu ili umerenu mitralnu regurgitaciju potvrđenu na dvodimenzionalnoj ehokardiografiji (2DEcho) (videti odeljak 4.8)

Pacijenti sa klopazinom indukovanim miokarditisom ili kardiomiopatijom ne smeju ponovo uzimati klopazin.

Infarkt miokarda

Tokom postmarketinškog praćenja prijavljeni su slučajevi **infarkta miokarda**, uključujući i one sa smrtnim ishodom. U većini ovih slučajeva procena uzročnosti bila je teška zbog ozbiljnosti već postojećeg srčanog oboljenja i drugih mogućih uzroka.

Produženje QT intervala

Kao i kod drugih antipsihotika, savetuje se oprez kod pacijenata sa prisutnom kardiovaskularnom bolešću ili **produženjem QT intervala** u porodičnoj anamnezi.

Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez pri propisivanju klopazina sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval.

Cerebrovaskularni neželjeni događaji

U randomizovanim placebom kontrolisanim kliničkim studijama zabeležen je oko 3 puta veći rizik od **cerebrovaskularnih neželjenih događaja** kod pacijenata sa demencijom koji su na terapiji nekim atipičnim antipsihoticima. Mehanizam ovog povećanog rizika nije poznat. Povišeni rizik se ne može isključiti za druge antipsihotike niti za druge grupe pacijenata. Klozapin treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa faktorima rizika za moždani udar.

Rizik od tromboembolije

S obzirom na to da se primena klozapina može povezati sa pojavom tromboembolije, treba izbegavati imobilizaciju pacijenta.

Prijavljivani su slučajevi venske tromboembolije (VTE) pri primeni antipsihotika. S obzirom na to da se kod pacijenata koji su na terapiji antipsihoticima često javljaju stečeni faktori rizika za VTE, potrebno je pre i tokom terapije lekom Neozapin identifikovati sve moguće faktore rizika za VTE i preduzeti preventivne mere.

Epileptični napadi

Pacijenti sa epilepsijom u anamnezi treba da budu pažljivo praćeni tokom terapije lekom Neozapin s obzirom na to da su prijavljivane dozna zavisne konvulzije. U ovakvim slučajevima, dozu treba smanjiti (videti odeljak 4.2) i ako je neophodno, treba započeti antikonvulzivnu terapiju.

Antiholinergički efekti

Klozapin ispoljava antiholinergičku aktivnost, što može izazvati neželjena dejstva na nivou celog organizma. Pažljivo praćenje je indikovano kod postojanja **uvećanja prostate i glaukoma uskog ugla**. Verovatno zahvaljujući svojim antiholinergičkim svojstvima, primena klozapina je povezana sa različitim stepenom **poremećaja crevne peristaltike**, koje varira od **konstipacije do crevne opstrukcije, fekalne impakcije, paralitičkog ileusa, megakolona i intestinalnog infarkta/ishemije creva** (videti odeljak 4.8). U retkim slučajevima ovakvi događaji se završavaju smrtnim ishodom. Neophodna je posebna pažnja kod pacijenata koji su na istovremenoj terapiji lekovima za koje se zna da izazivaju konstipaciju (posebno onih sa antiholinergičkim osobinama kao što su neki antipsihotici, antidepresivi i antiparkinsonici), kod pacijenata koji imaju oboljenje debelog creva u anamnezi ili hiruršku intervenciju donjeg dela trbuha u anamnezi, jer to može pogoršati stanje. Najvažnije je da se konstipacija prepozna i aktivno leči.

Povišena telesna temperatura

Tokom terapije klozapinom može doći do prolaznog **povišenja telesne temperature** iznad 38°C, sa maksimalnom incidencom u toku prve 3 nedelje terapije. Ovako povišena temperatura je obično benigna. Povremeno, ona može biti udružena sa povećanim ili smanjenim brojem belih krvnih ćelija. Pacijente sa povišenom telesnom temperaturom treba pažljivo procenjivati da bi se odbacila mogućnost postojeće infekcije ili razvoja agranulocitoze. Kod postojanja visoke telesne temperature, mora se razmotriti mogućnost razvoja **neuroleptičkog malignog sindroma** (NMS). Ukoliko se potvrdi dijagnoza NMS-a, treba odmah obustaviti terapiju lekom Neozapin i preduzeti odgovarajuće medicinske mere.

Padovi

Primena klozapina može izazvati epileptične napade, somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motornu i senzornu nestabilnost što može izazvati padove i posledično frakture ili druge povrede. Kod pacijenata koji imaju druga oboljenja, stanja ili koriste lekove koji mogu potencirati ove efekte, neophodno je proceniti rizik od pada pri uvođenju antipsihotika i periodično za pacijente na hroničnoj terapiji antipsihoticima.

Promene metabolizma

Primena atipičnih antipsihotičkih lekova, uključujući i klozapin, povezana je sa promenama metabolizma koje mogu povećati kardiovaskularni/cerebrovaskularni rizik. Te promene metabolizma mogu uključiti hiperglikemiju, dislipidemiju, i povećanje telesne mase. Iako, atipični antipsihotički lekovi mogu izazvati neke promene metabolizma, svaki lek u grupi ima svoj specifičan profil.

Hiperglikemija

U retkim slučajevima tokom terapije klozapinom prijavljen je poremećaj tolerancije glukoze i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetesa melitusa. Mehanizam moguće povezanosti još uvek nije utvrđen. Slučajevi teške hiperglikemije sa ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom su veoma retko prijavljivani kod pacijenata bez

podataka o hiperglikemiji u anamnezi, pri čemu su neki od njih bili sa smrtnim ishodom. Kada su podaci o praćenju postali dostupni, prekid terapije klozapinom je uglavnom dovodio do povlačenja poremećaja tolerancije glukoze, dok je ponovno uvođenje klozapina dovelo do njenog ponovnog javljanja. Pacijente sa utvrđenom dijagnozom dijabetes melitusa koji započinju terapiju sa atipičnim antipsihoticima treba redovno pratiti zbog pogoršanja kontrole glukoze. Pacijentima sa faktorima rizika za dijabetes melitus (npr. gojaznost, dijabetes melitus u porodičnoj anamnezi) koji započinju lečenje sa atipičnim antipsihoticima potrebno je proveriti koncentraciju glukoze natašte pre početka terapije i periodično tokom lečenja. Pacijentima kod kojih se razvijaju simptomi hiperglikemije tokom lečenja sa atipičnim antipsihoticima treba proveriti koncentraciju glukoze natašte. U nekim slučajevima, hiperglikemija se rešava prekidom terapije atipičnim antipsihotikom; međutim, nekim pacijentima je potrebno nastaviti lečenje antidijabeticima uprkos prekidu terapije suspektnim lekom. Prekid terapije klozapinom treba razmotriti kod pacijenata kod kojih je aktivna medicinska terapija hiperglikemije bila neuspešna.

Dislipidemija

Kod pacijenata lečenih atipičnim antipsihoticima, uključujući i klozapin, zabeležene su neželjene promene na nivou lipida. Kod pacijenata koji uzimaju klozapin preporučuje se kliničko praćenje, uključujući praćenje nivoa lipida na početku kao i periodično tokom terapije.

Povećanje telesne mase

Zabeleženo je povećanje telesne mase pri upotrebi atipičnih antipsihotičnih lekova, uključujući i klozapin. Preporučuje se kliničko praćenje telesne mase.

Rebound efekat i efekti obustavljanja terapije

Akutne reakcije obustave leka su prijavljivane tokom naglog prekida terapije klozapinom i zbog toga se preporučuje postepeno obustavljanje terapije. Ako je potreban nagli prekid terapije (npr. zbog leukopenije), potrebno je da se kod pacijenta pažljivo prati ponovna pojava psihotičkih simptoma i simptoma vezanih za holinergičku aktivaciju, kao što su profuzno znojenje, glavobolja, mučnina, povraćanje i dijareja.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa stabilnim postojećim poremećajima funkcije jetre mogu uzimati Neozapin, ali se moraju redovno podvrgavati laboratorijskim testovima funkcije jetre. Testove funkcije jetre treba sprovesti kod pacijenata koji tokom terapije lekom Neozapin dobiju simptome moguće **disfunkcije jetre**, kao što su mučnina, povraćanje i/ili anoreksija.

Ukoliko su povećanja vrednosti enzima jetre klinički značajna (više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti), ili se pojave simptomi žutice, terapija lekom Neozapin se mora prekinuti. Terapija se može nastaviti (videti „Ponovno uvođenje terapije“ u odeljku 4.2) nakon normalizacije rezultata funkcionalnih testova jetre. U ovakvim slučajevima, funkciju jetre treba pažljivo pratiti i posle ponovnog uvođenja leka Neozapin.

Pacijenti starosti 60 godina i više

Preporučuje se da se terapija kod pacijenata starosti 60 godina i više započne manjom dozom (videti odeljak 4.2).

Ortostatska hipotenzija se može javiti kod terapije klozapinom, i postoje izveštaji o tahikardiji, koja može biti stalna. Pacijenti starosti 60 godina i više, naročito oni sa kompromitovanom kardiovaskularnom funkcijom, mogu biti osetljiviji na pojavu ovih efekata.

Pacijenti starosti 60 godina i više mogu takođe biti naročito osetljivi na antiholinergička dejstva leka Neozapin, kao što su urinarna retencija i konstipacija.

Povećan mortalitet kod starijih osoba sa demencijom:

Podaci iz dve opsežne opservacione studije pokazuju da su starije osobe sa demencijom koje su na terapiji antipsihoticima pod malim povećanjem rizika od smrti u poređenju sa onima koji nisu na terapiji.

Nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi mogla da se pruži sigurna procena obima rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat.

Primena leka Neozapin nije odobrena za terapiju pacijenata sa demencijom koja je povezana sa poremećajima ponašanja

Druge mere opreza

Lek Neozapin sadrži aspartam E 951 supstancu sa potvrđenim dejstvom. Izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji su kontraindikovani za istovremenu upotrebu

Lekovi za koje je poznato da imaju značajan potencijal da smanje funkciju koštane srži ne smeju se koristiti zajedno sa lekom Neozapin (videti odeljak 4.3).

Dugodelujući depo oblici antipsihotika (koji imaju mijelosupresivni potencijal) ne smeju se koristiti istovremeno sa lekom Neozapin zato što ne mogu biti brzo eliminisani iz organizma u situacijama kada to može biti neophodno, npr. u slučaju neutropenije (videti odeljak 4.3).

Alkohol ne treba konzumirati tokom terapije lekom Neozapin zbog mogućeg pojačanja sedacije.

Mere opreza uključujući prilagođavanje doze

Neozapin može pojačati centralne efekte CNS depresora, kao što su narkotici, antihistaminici i benzodiazepini. Savetuje se poseban oprez kada se terapija lekom Neozapin započinje kod pacijenata koji već uzimaju benzodiazepine ili bilo koji drugi psihotropni lek. Ovi pacijenti mogu imati povećan rizik od cirkulatornog kolapsa, koji u retkim slučajevima može biti ozbiljan i može dovesti do srčanog i/ili respiratornog zastoja. Nije jasno da li srčani i respiratorni zastoj mogu biti sprečeni prilagođavanjem doze.

Zbog mogućnosti aditivnog dejstva, neophodan je poseban oprez kod istovremene upotrebe lekova koji imaju antiholinergičko, hipotenzivno dejstvo ili lekova koji deluju depresorno na respiraciju.

Zahvaljujući svojim anti-alfa-adrenergičkim osobinama, klozapin može smanjiti efekte norepinefrina ili drugih predominantno alfa-adrenergičkih lekova na povećanje krvnog pritiska i može reverzno uticati na presorne efekte epinefrina.

Istovremena upotreba lekova za koje se zna da inhibiraju aktivnost nekih citohrom P450 izozima može povećati koncentraciju klozapina u krvi, pa je moguće da će doza klozapina morati da bude smanjena da bi se sprečio nastanak neželjenih dejstava. Ovo je posebno važno za inhibitore CYP 1A2 kao što je kofein (videti u nastavku teksta), perazin i selektivni inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina, fluvoksamin. Neki drugi inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina kao što su fluoksetin, paroksetin i u manjem stepenu, sertralin, su inhibitori CYP 2D6 i, kao posledica toga, značajne farmakokinetičke interakcije sa klozapinom su manje verovatne. Slično, farmakokinetičke interakcije sa inhibitorima CYP 3A4 kao što su azolni antimikotici, cimetidin, eritromicin i inhibitori proteaze su malo verovatne, mada su prijavljeni pojedini slučajevi. Hormonski kontraceptivi (uključujući kombinaciju estrogena i progesterona ili samo progesteron) su inhibitori CYP 1A2, CYP 3A4 i CYP 2C19. Zbog toga, započinjanje ili prekid primene hormonskih kontraceptiva, može zahtevati prilagođavanje doze klozapina u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba. Konzumiranje kofeina povećava koncentraciju klozapina u plazmi koja se nakon perioda od 5 dana bez kofeina smanjuje za skoro 50%, zbog čega može biti potrebno prilagođavanje doze kada dođe do promene u navici konzumiranja napitaka koji sadrže kofein. U slučaju naglog prekida pušenja, može doći do porasta koncentracije klozapina u plazmi, što dalje povećava mogućnost nastanka neželjenih dejstava.

Prijavljeni su slučajevi interakcije između citaloprama i klozapina, koja može povećati rizik od nastanka neželjenih dejstava povezanih sa klozapinom. Priroda ove interakcije nije u potpunosti razjašnjena.

Istovremena upotreba lekova za koje se zna da indukuju enzime citohroma P450 može smanjiti koncentraciju klozapina u plazmi, dovodeći do smanjenja efikasnosti leka. Lekovi za koje je poznato da indukuju aktivnost enzima citohroma P450, a za koje su prijavljene interakcije sa klozapinom uključuju, npr. karbamazepin (ne sme se koristiti zajedno sa klozapinom zbog mijelosupresivnog potencijala), fenitoin i rifampicin.

Poznati induktori CYP1A2, kao što je omeprazol, mogu dovesti do smanjenja koncentracije klozapina. Kada se koristi u kombinaciji sa ovim lekovima, treba razmotriti mogućnost smanjenja efikasnosti klozapina.

Ostalo

Istovremena upotreba litijuma ili drugih lekova koji deluju na CNS mogu povećati rizik od nastanka neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).

Prijavljivani su retki ali ozbiljni slučajevi epileptičnih napada, uključujući i pojavu epileptičnog napada kod pacijenata koji nemaju epilepsiju, i izolovanih slučajeva delirijuma kod pacijenata kod kojih je klozapin upotrebljen zajedno sa valproinskom kiselinom. Moguće je da su ovi efekti nastali usled farmakodinamskih interakcija, čiji mehanizam još nije utvrđen.

Oprezno primenjivati lek kod pacijenata koji se istovremeno leče ili inhibitorima ili induktorima citohrom P450 izozima. Do sada nisu zapažene klinički značajne interakcije sa tricikličnim antidepresivima fenotiazinima i antiaritmicima grupe 1_C, za koje je poznato da se vezuju za citohrom P450 2D6.

Kao i u slučaju drugih antipsihotika, potrebno je oprezno propisivati klozapin sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QTc interval, ili da izazivaju poremećaj ravnoteže elektrolita.

U tabeli 2, ispod, dat je pregled interakcija klozapina sa drugim lekovima za koje se smatra da su od najvećeg značaja. Lista nije potpuna.

Tabela 2: Napomene o najčešćim interakcijama lekova sa klozapinom

Lek	Interakcije	Komentari
Lekovi koji izazivaju supresiju koštane srži (npr. karbamazapin, hloramfenikol), sulfonamidi (npr. kotrimoksazol), pirazolonski analgetici (npr. fenilbutazon), penicilamini, citotoksične supstance i dugodelujuće depo injekcije antipsihotika	Povećavaju rizik i/ili ozbiljnost supresije koštane srži.	Neozapin <u>se ne sme istovremeno uzimati</u> sa drugim lekovima koji imaju već dobro poznat potencijal da izazovu supresiju funkcije koštane srži (videti odeljak 4.3).
Benzodiazepini	Istovremena upotreba može povećati rizik od cirkulatornog kolapsa, koji može voditi u srčani i/ili respiratorni zastoj.	Iako se retko javlja, savetuje se oprez kod zajedničke upotrebe ovih lekova. Izveštaji ukazuju da je verovatnije da će se depresija disanja i kolaps pojaviti na početku terapije ovom kombinacijom lekova ili kada klozapin dodaje na već ustanovljen režim davanja benzodiazepina.
Antiholinergici	Klozapin pojačava dejstvo ovih lekova aditivnom antiholinergičkom aktivnošću.	Pratiti pacijente na pojavu antiholinergičkih neželjenih dejstava npr. konstipacija, naročito kada se ovi lekovi koriste za kontrolu hipersalivacije.
Antihipertenzivi	Klozapin može potencirati hipotenzivne efekte ovih lekova zbog svog antagonističkog dejstva na aktivnost simpatikusa.	Neophodan je oprez pri istovremenoj upotrebi klozapina sa antihipertenzivima. Treba posavetovati pacijente da postoji rizik od nastanka hipotenzije, naročito tokom inicijalnog perioda titracije doze.

Alkohol, MAO inhibitori, depresori CNS-a, uključujući narkotike i benzodiazepine	Pojačavanje efekata na centralni nervni sistem. Dodatna depresija CNS-a i uticaj na kognitivne i motorne sposobnosti kada se koristi zajedno sa ovim lekovima.	Savetuje se oprez kada se klozapin koristi zajedno sa drugim lekovima koji ispoljavaju dejstvo na CNS. Treba upozoriti pacijente na moguće dodatne sedativne efekte i savetovati ih da ne voze niti da rukuju mašinama.
Lekovi koji se u velikom procentu vezuju za proteine plazme (npr. varfarin i digoksin)	Klozapin može izazvati povećanje koncentracije ovih lekova u plazmi usled njihovog istiskivanja iz veze sa proteinima plazme.	Treba pažljivo pratiti pacijenta i obratiti pažnju na pojavu neželjenih dejstava povezanih sa ovim lekovima i ukoliko je potrebno, prilagoditi doze lekova koji se vezuju za proteine plazme.
Fenitoin	Dodavanje fenitoina terapiji klozapinom može izazvati smanjenje koncentracije klozapina u plazmi.	Ukoliko je primena fenitoina neophodna, stanje pacijenta treba pažljivo pratiti zbog pogoršanja ili ponovne pojave psihotičnih simptoma.
Litijum	Istovremena upotreba može povećati rizik od nastanka neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).	Kod pacijenta treba obratiti pažnju na znake i simptome NMS-a.
Induktori CYP1A2 (npr. omeprazol)	Istovremena upotreba može smanjiti koncentraciju klozapina.	Obratiti pažnju na moguće smanjenje efikasnosti klozapina.
Supstance koje inhibiraju CYP 1A2 npr. fluvoksamin, kofein, ciprofloksacin, perazin ili hormonski kontraceptivi (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19)	Istovremena primena može povećati koncentracije klozapina u plazmi.	Moguć je porast učestalosti neželjenih dejstava. Oprez je takođe potreban pri prekidanju istovremene primene lekova koji inhibiraju CYP 1A2 ili CYP 3A4 jer mogu da dovedu do smanjenja koncentracije klozapina. Efekat inhibicije CYP 2C19 može da bude minimalan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Za klozapin, postoje samo ograničeni podaci o izloženosti tokom trudnoće. Studije na životinjama nisu ukazivale na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Treba biti oprezan kod propisivanja ovog leka trudnicama.

Novorođenčad koja su bila izložena antipsihotičkim lekovima (uključujući klozapin) tokom trećeg trimestra trudnoće imaju rizik od pojave neželjenih reakcija, uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome obustave koji mogu varirati u težini i trajanju nakon porođaja. Postoje izveštaji o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji,

tremoru, somnolenciji, respiratornom distresu, ili poremećaju ishrane. Zbog toga, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Studije na životinjama ukazuju da se klopazin izlučuje u majčino mleko i ima dejstvo na odojčce; zbog toga, majke koje uzimaju lek Neozapin ne treba da doje.

Plodnost

Dostupni podaci o uticaju klopazina na plodnost kod ljudi su ograničeni i nedovoljni za konačan zaključak. Kod mužjaka i ženki pacova, klopazin nije imao uticaj na plodnost kada se primenjivao u dozama do 40 mg/kg, što odgovara dozi kod ljudi od 6,4 mg/kg ili približno trećini maksimalne dozvoljene doze kod odraslih.

Žene u reproduktivnom periodu

Uspostavljanje normalnog menstrualnog ciklusa se može javiti kao rezultat prelaska sa drugog antipsihotika na klopazin. Zbog toga se kod žena u reproduktivnom periodu moraju primenjivati odgovarajuće kontraceptivne mere

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek ima snažan uticaj na psihofizičke sposobnosti. Za vreme terapije lekom nije dozvoljeno upravljanje vozilima ni rad sa mašinama

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U najvećem delu, profil neželjenih događaja klopazina je predvidiv na osnovu njegovih farmakoloških svojstava. Važan izuzetak je sklonost klopazina da uzrokuje agranulocitozu (videti odeljak 4.4). Zbog ovog rizika, njegova upotreba je ograničena na lečenje shizofrenije rezistentne na prethodnu terapiju i psihoze tokom Parkinsonove bolesti u slučajevima kada je standardno lečenje neuspešno. Dok je kontrola krvne slike suštinski deo brige o pacijentima koji primaju klopazin, lekar treba da bude svestan i drugih retkih, ali ozbiljnih neželjenih reakcija koje mogu biti dijagnostikovane u ranim fazama samo pažljivim posmatranjem i ispitivanjem pacijenta u cilju sprečavanja morbiditeta i mortaliteta.

Najozbiljnije neželjene reakcije koje su se javile sa upotrebom klopazina su agranulocitoza, epileptični napadi, kardiovaskularni efekti i povišena telesna temperatura (videti odeljak 4.4). Najčešći neželjeni efekti su pospanost/sedacija, vrtoglavica, tahikardija, konstipacija i hipersalivacija.

Podaci iz kliničkih istraživanja pokazuju promenljiv udeo pacijenata lečenih klopazinom (od 7,1 do 15,6%) koji su prekinuli terapiju usled neželjenog događaja, uključujući samo one koje se mogu opravdano pripisati klopazinu. Najčešći događaji koji se smatraju uzrokom prekida lečenja su leukopenija, somnolencija, vrtoglavica (izuzimajući vertigo) i psihotički poremećaj.

Krv i limfni sistem

Razvoj granulocitopenije i agranulocitoze je nerazdvojiv rizik terapije klopazinom. Iako je u principu reverzibilna nakon prekida terapije, agranulocitoza može da dovede do sepse i smrtnog ishoda. Zbog potrebe za trenutnim prekidom terapije kako bi se sprečio razvoj po život opasne agranulocitoze, praćenje broja leukocita je obavezno (videti odeljak 4.4). U tabeli 3 ispod sumirana je procena učestalosti agranulocitoze za svaki period terapije klopazinom.

Tabela 3: Procenjena učestalost agranulocitoze¹

Period terapije	Učestalost agranulocitoze na 10000 osoba-nedelja² u toku posmatranja
Nedelje 0-18	32,0
Nedelje 19-52	2,3

¹ Iz “UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience”, iskustva u periodu između 1989. i 2001.

² Osoba-vreme je zbir pojedinačnih jedinica vremena u kom su pacijenti iz registra bili izloženi klopazinu pre nego što su dobili agranulocitozu. Na primer, 100000 osoba-nedelja je moglo biti posmatrano kod 1000 pacijenata koji su bili u registru tokom 100 nedelja ($100 \cdot 1000 = 100000$), ili kod 200 pacijenata koji su bili u registru tokom 500 nedelja ($200 \cdot 500 = 100000$) pre nego što su dobili agranulocitozu.

Kumulativna učestalost agranulocitoze u “UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience” (0-11,6 godina između 1989. i 2001.) je 0,78%. Većina slučajeva (približno 70%) se javlja tokom prvih 18 nedelja terapije.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Poremećaj tolerancije na glukozu i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetes melitusa su retko prijavljivani tokom terapije klopazinom. Tokom terapije klopazinom kod pacijenata bez hiperglikemije u anamnezi, u veoma retkim slučajevima je prijavljivana teška hiperglikemija, koja je nekada dovodila do ketoacidoze/hiperosmolarne kome. Koncentracija glukoze se normalizovala kod većine pacijenata nakon obustave klopazina, a u nekoliko slučajeva se hiperglikemija ponovo javila kada je terapija ponovo uvedena. Iako je većina pacijenata imala faktore rizika za insulin-nezavisni dijabetes melitus, hiperglikemija je takođe dokumentovana kod pacijenata bez poznatih faktora rizika (videti odeljak 4.4).

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česte neželjene reakcije koje su uočene uključuju pospanost/sedaciju i vrtoglavicu.

Klopazin može izazvati EEG promene, uključujući i pojavu šiljak i talas kompleksa. Snižava prag za epileptične napade na dozno-zavisan način i može indukovati mioklonične trzaje ili generalizovane napade. Verovatnije je da će se ovi simptomi pojaviti kod brzih povećanja doze i pacijenata sa već postojećom epilepsijom. U takvim slučajevima treba smanjiti dozu i, ukoliko je potrebno, uvesti antikonvulzivnu terapiju. Karbamazepin treba izbegavati zbog njegovog potencijala da izazove depresiju funkcije koštane srži, a za ostale antikonvulzivne lekove treba razmotriti mogućnost farmakokinetičke interakcije. U retkim slučajevima, kod pacijenata lečenih klopazinom, može doći do delirijuma.

Veoma retko, tardivna diskinezija je prijavljivana kod pacijenata na terapiji klopazinom koji su bili lečeni drugim antipsihoticima. Kod pacijenata kod kojih se javila tardivna diskinezija pri primeni drugih antipsihotika stanje se poboljšalo pri primeni klopazina.

Kardiološki poremećaji

Tahikardija i posturalna hipotenzija sa sinkopom ili bez nje se mogu javiti, naročito u prvim nedeljama terapije. Prevalenca i težina hipotenzije su pod uticajem brzine i opsega titracije doze. Pri primeni klopazina prijavljen je cirkulatorni kolaps kao rezultat teške hipotenzije, naročito u vezi sa agresivnom titracijom, sa mogućim ozbiljnim posledicama u vidu srčanog ili plućnog zastoja.

Manji broj pacijenata lečenih klopazinom je imao EKG promene slične onima koje su viđene i kod drugih antipsihotika, uključujući depresiju S-T segmenta i zaravnjivanje ili inverziju T talasa, koje su se normalizovale nakon obustave terapije klopazinom. Klinički značaj ovih promena nije razjašnjen. Međutim takve nepravilnosti su primećene i kod pacijenata sa miokarditisom pa bi ih stoga trebalo razmotriti.

Prijavljeni su izolovani slučajevi srčanih aritmija, perikarditisa/perikardijalnog izliva i miokarditisa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom. Većina slučajeva miokarditisa se javila tokom prva dva meseca od uvođenja terapije klopazinom. Kardiomiopatija se obično javljala kasnije u toku terapije.

Eozinofilija je bila prijavljivana zajedno sa nekim od slučajeva miokarditisa (približno 14%) i perikarditisa/perikardijalnog izliva; međutim nije poznato da li je eozinofilija pouzdan prediktor karditisa.

Znaci i simptomi miokarditisa ili kardiomiopatije uključuju perzistentnu tahikardiju u mirovanju, palpitacije, aritmije, bol u grudima i druge znake i simptome srčane insuficijencije (npr. neobjašnjiv umor, dispnea, tahipnea) ili simptome koji „imitiraju” infarkt miokarda. Drugi simptomi koji mogu biti prisutni uz gore navedene uključuju simptome slične gripu.

Poznato je da se iznenadna, neobjašnjiva smrt javlja među psihijatrijskim pacijentima koji primaju konvencionalne antipsihotike ali takođe i među nelečenim psihijatrijskim pacijentima. Takvi smrtni slučajevi su veoma retko prijavljeni kod pacijenata koji primaju klopazin.

Vaskularni poremećaji

Prijavljeni su retki slučajevi tromboembolije.

Respiratorni sistem

Respiratorna depresija ili zastoj su se javljali veoma retko, sa ili bez cirkulatornog kolapsa (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Gastrointestinalni sistem

Konstipacija i hipersalivacija su zabeleženi veoma često, a mučnina i povraćanje često. Veoma retko se može javiti ileus (videti odeljak 4.4). Terapija klopazinom retko može biti povezana sa disfagijom. Aspiracija unete hrane se može javiti kod pacijenata sa disfagijom ili kao posledica akutnog predoziranja.

Hepatobilijarni poremećaji

Mogu se javiti prolazna, asimptomatska povećanja vrednosti enzima jetre i, retko, hepatitis i holestatska žutica. Veoma retko je prijavljena fulminantna nekroza jetre. Ukoliko se javi žutica treba obustaviti primenu klopazina (videti odeljak 4.4). U retkim slučajevima je prijavljen akutni pankreatitis.

Poremećaji bubrega

Prijavljeni su izolovani slučajevi akutnog intersticijalnog nefritisa povezanog sa terapijom klopazinom.

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Prijavljeni su veoma retki slučajevi prijavizma.

Opšti poremećaji

Slučajevi malignog neuroleptičkog sindroma su prijavljeni kod pacijenata koji su uzimali klopazin bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa litijumom ili drugim lekovima koji deluju na CNS.

Prijavljene su reakcije akutnog sindroma obustave (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija:

U Tabeli 4 navedene su neželjene reakcije zabeležene spontanim prijavljivanjem i tokom kliničkih ispitivanja.

Tabela 4: Procena učestalosti neželjenih dejstava tokom terapije na osnovu spontanih i izveštaja iz kliničkih ispitivanja. Neželjene reakcije su navedene prema sledećim kategorijama učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 4.

Infekcije i infestacije	
Nepoznato	Sepsa*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često:	Leukopenija/smanjenje broja belih krvnih ćelija/neutropenija, eozinofilija, leukocitoza
Povremeno:	Agranulocitoza
Retko:	Anemija
Veoma retko:	Trombocitopenija, trombocitemija
Poremećaji imunskog sistema	

Nepoznato:	Angioedem*, leukocitoklastični vaskulitis*
Endokrini poremećaji	
Nepoznato:	Pseudofeohromocitom*
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često:	Povećanje telesne mase
Retko:	<i>Dijabetes melitus</i> , poremećaj tolerancije glukoze, gojaznost*
Veoma retko:	Hiperosmolarna koma, ketoacidoza, teška hiperglikemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Dizartrija
Povremeno:	Disfemija
Retko:	Agitacija, nemir
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Pospanost/sedacija, vrtoglavica
Često:	Epileptični napadi/konvulzije/mioklonični trzaji, ekstrapiramidalni simptomi, akatizija, tremor, rigiditet, glavobolja
Povremeno:	Neuroleptički maligni sindrom
Retko:	Konfuzija, delirijum
Veoma retko:	Tardivna diskinezija, opsesivno-kompulsivni simptomi
Nepoznato:	Holinergički sindrom (nakon naglog prekida lečenja)*, EEG promene*, pleurotonus*, sindrom nemirnih nogu*
Poremećaji oka	
Često:	Zamućen vid
Kardiološki poremećaji	
Veoma često:	Tahikardija
Često:	EKG promene
Retko:	Cirkulatorni kolaps, aritmije, miokarditis, perikarditis/perikardijalni izliv
Veoma retko:	Kardiomiopatija, srčani zastoј
Nepoznato:	Infarkt miokarda koji ponekad može biti sa smrtnim ishodom*, miokarditis koji ponekad može biti sa smrtnim ishodom *, bol u grudima/angina pectoris*, atriјalna fibrilacija*, palpitacije*, poremećaj funkcije mitralne valvule povezan sa kardiomiopatijom uzrokovanom primenom klozapina*
Vaskularni poremećaji	
Često:	Sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija
Retko:	Tromboembolija
Nepoznato:	Hipotenzija*, venska tromboembolija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retko:	Aspiracija unete hrane, pneumonija i infekcije donjih partija respiratornog trakta koje mogu biti sa smrtnim ishodom, sindrom apneje u snu*
Veoma retko:	Respiratorna depresija/zastoј

Nepoznato:	Plućni izliv*, nazalna kongestija*
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Konstipacija, hipersalivacija
Često:	Mučnina, povraćanje, anoreksija, suva usta
Retko:	Disfagija
Veoma retko:	Intestinalna opstrukcija/paralitički ileus/fekalna impakcija, uvećanje parotidne žlezde
Nepoznato:	Megakolon koji ponekad može biti sa smrtnim ishodom*, intestinalni infarkt/ishemija koja ponekad može biti sa smrtnim ishodom *, dijareja*, nelagodnost u trbuhu/gorušica/dispepsija*, kolitis*
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	Povećane vrednosti enzima jetre
Retko:	Pankreatitis, hepatitis, holestatska žutica
Veoma retko:	Fulminantna hepatička nekroza
Nepoznato:	Steatoza jetre*, nekroza jetre*, hepatotoksičnost*, fibroza jetre*, ciroza jetre*, poremećaji jetre uključujući i ona stanja jetre koja dovode do posledica opasnih po život kao što je oštećenje jetre (hepatično, holestatsko i mešovito), insuficijencija jetre koja može biti sa smrtnim ishodom i transplantacija jetre*.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma retko:	Kožne reakcije
Nepoznato:	Poremećaji pigmentacije*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznato:	Rabdomioliza*, slabost mišića*, mišićni spazmi*, bol u mišićima*, sistemski eritemski lupus*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često:	Urinarna retencija, urinarna inkontinencija
Veoma retko:	Tubulointersticijalni nefritis
Nepoznato:	Bubrežna insuficijencija*, noćno mokrenje*
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	
Nepoznato:	Neonatalni sindrom obustave (videti odeljak 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Veoma retko:	Prijapizam
Nepoznato:	Retrogradna ejakulacija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često:	Benigna hipertermija, poremećaji znojenja/regulacije telesne temperature, povišena telesna temperatura, zamor
Veoma retko:	Iznenadna neobjašnjiva smrt
Nepoznato:	Poliserozitis*
Ispitivanja	
Retko:	Povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	

Povremeno	Padovi (povezani sa epileptičnim napadima uzrokovanim primenom klozapina somnia, posturalna hipotenzija, motorna i senzorna nestabilnost)
-----------	--

* Neželjene reakcije na lek iz postmarketinškog iskustva dobijene spontanom prijavljivanjem slučajeva neželjenih reakcija i slučajeva iz literature

Zabeleženi su veoma retki slučajevi ventrikularnih tahikardija i produženja QT intervala što može biti povezano sa *torsade de pointes*, iako nije potvrđena uzročno-posledična povezanost sa primenom ovog leka.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Na osnovu do sada dostupnih podataka o slučajevima akutnog namernog ili slučajnog predoziranja klozapinom, mortalitet je oko 12%. Većina smrtnih ishoda je povezana sa srčanom insuficijencijom ili pneumonijom uzrokovanom aspiracijom i javljala se pri dozama većim od 2000 mg. Bilo je izveštaja o oporavku od predoziranja sa preko 10000 mg. Ipak kod nekoliko odraslih osoba, koji primarno nisu prethodno bili izloženi leku Neozapin, ingestija doze od samo 400 mg je dovela do životno ugrožavajućeg komatoznog stanja i, u jednom slučaju do smrtnog ishoda. Kod mlađe dece, uzimanje 50 mg do 200 mg je dovelo do jake sedacije ili kome bez smrtnog ishoda.

Znaci i simptomi

Pospanost, letargija, arefleksija, koma, konfuzija, halucinacije, agitacija, delirijum, ekstrapiramidalni simptomi, hiperrefleksija, konvulzije; hipersalivacija, midrijaza, zamućen vid, termolabilnost; hipotenzija, kolaps, tahikardija, srčane aritmije; aspiraciona pneumonija, dispnea, respiratorna depresija ili insuficijencija.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot za klozapin.

Lavaža želuca i/ili primena aktivnog uglja u toku prvih 6 sati nakon ingestije klozapina. Delotvornost peritonealne dijalize i hemodijalize je malo verovatna. Simptomatska terapija, uz kontinuirano kardiološko praćenje, nadzor respiracije, praćenje elektrolita i acidobazne ravnoteže. Upotrebu epinefrina treba izbegavati u lečenju hipotenzije, zbog mogućnosti pojave reverznog adrenalinskog efekta.

Pažljiv medicinski nadzor neophodan je tokom najmanje 5 dana, zbog mogućih odloženih reakcija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antipsihotici; Diazepini, oksazepini i tiazepini

ATC šifra: N05AH02

Mehanizam delovanja

Klozapin je antipsihotik koji se razlikuje od ostalih klasičnih antipsihotika.

U farmakološkim eksperimentima, aktivna supstanca ne indukuje katepsiju niti inhibira apomorfinom ili amfetaminom indukovano stereotipno ponašanje. Klozapin ima samo slabu antagonističku aktivnost na dopaminskim D1, D2, D3 i D5 receptorima, ali pokazuje visoki afinitet za D4 receptore.

Farmakodinamsko dejstvo

Klozapin ispoljava snažno anti-alfa-adrenergičko, antiholinergičko, antihistaminsko dejstvo i ispoljava inhibitorno dejstvo na nadražajne reakcije („arousal“ reakcije). Takođe pokazalo se da poseduje i antiserotoninergičku aktivnost.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinički, klozapin izaziva brzu i značajnu sedaciju i ima antipsihotično delovanje kod pacijenata sa shizofrenijom rezistentnom na druge antipsihotične lekove. U ovakvim slučajevima, klozapin se pokazao efikasnim u otklanjanju i pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije, većinom u kratkotrajnim kliničkim studijama. U otvorenoj kliničkoj studiji, sprovedenoj na 319 pacijenata rezistentnih na terapiju, u trajanju od 12 meseci, klinički značajno poboljšanje uočeno je kod 37% pacijenata tokom prve nedelje lečenja i kod dodatnih 44% pacijenata nakon 12 meseci, odnosno na kraju studije. Poboljšanje je bilo definisano kao redukcija od 20% u skor u BPRS skale u odnosu na početnu vrednost (engl. *Brief Psychiatric Rating Scale Score*). Pored toga, opisano je i poboljšanje u pojedinim aspektima kognitivne disfunkcije.

U poređenju sa klasičnim antipsihoticima, klozapin manje izaziva značajne ekstrapiramidalne reakcije kao što su akutna distonija, neželjena dejstva nalik na parkinsonizam i akatiziju. Za razliku od klasičnih antipsihotika, klozapin u maloj meri izaziva povećanje koncentracije prolaktina u krvi ili je uopšte ne povećava, tako da ne dovodi do neželjenih dejstava kao što su ginekomastija, amenoreja, galaktoreja i impotencija.

Potencijalno ozbiljne neželjene reakcije izazvane terapijom klozapinom su granulocitopenija i agranulocitoza koje se javljaju sa procenjenom incidencom od 3% i 0,7%, redom. S obzirom na ovaj rizik, primena klozapina treba da bude ograničena na pacijente koji su rezistentni na druge antipsihotike ili na pacijente sa psihozom u Parkinsonovoj bolesti u slučajevima kada su drugi terapijski pristupi bili neuspešni (videti odeljak 4.1) i kod kojih se redovno mogu pratiti hematološki parametri (videti odeljke 4.4 i 4.8).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Resorpcija oralno primenjenog klozapina iznosi 90 do 95%; hrana ne utiče na brzinu i stepen resorpcije. Klozapin podleže umerenom metabolizmu prvog prolaska kroz jetru, što čini da je apsolutna bioraspoloživost od 50-60%.

Distribucija

U ravnotežnom stanju, kada se primenjuje dva puta dnevno, maksimalne koncentracije u krvi javljaju se u proseku nakon 2,1 sat (opseg 0,4 do 4,2 sata). Volumen distribucije je 1,6 L/kg. Procenat vezivanja klozapina za proteine plazme je 95%.

Biotransformacija/metabolizam

Klozapin se pre izlučivanja skoro u potpunosti metaboliše pomoću enzima CYP1A2 i CYP3A4, i u određenoj meri putem CYP2C19 i CYP2D6. Od glavnih metabolita jedino je za demetil metabolit utvrđeno da je aktivan. Njegova farmakološka aktivnost liči na farmakološku aktivnost klozapina, ali je značajno manja i kraćeg trajanja.

Eliminacija

Eliminacija je bifazna, sa prosečnim terminalnim poluvremenom eliminacije od 12 sati (opseg 6 do 26 sati). Nakon primene jedne doze od 75 mg prosečno terminalno poluvreme eliminacije bilo je 7,9 sati; ono je produženo na 14,2 sata kada je ravnotežno stanje postignuto primenom dnevnih doza od 75 mg tokom najmanje 7 dana.

U urinu i fecesu je detektovan neizmenjen lek samo u tragovima, pri čemu se, u obliku metabolita u urinu izlučuje oko 50% primenjene doze, a u fecesu oko 30%.

Linearnost/nelinearnost

Pokazano je da povećanje doze od 37,5 mg na 75 mg i 150 mg, dva puta dnevno, dovodi tokom ravnotežnog stanja do linearnog dozno-proporcionalnog povećanja površine ispod krive koncentracije leka u plazmi u funkciji vremena (PIK), i maksimalnih i minimalnih koncentracija u plazmi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude, na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala (za reproduktivnu toksičnost, videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E 421);

Celuloza, mikrokristalna;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Krospovidon tip A;

Aspartam (E 951);

Aroma pepermintna (sadrži maltodekstrin, skrob-natrijum oktenil sukcinat (E 1450) i gliceriltriacetat (E 1518));

Gvožđe- oksid, žuti (E 172);

Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Alu blister deljiv na pojedinačne doze sa po 10 oralno disperzibilnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 blistera deljivih na pojedinačne doze sa po 10 oralno disperzibilnih tableta (ukupno 50 oralno disperzibilnih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole:

515-01-03174-20-001	Neozapin, 25 mg, oralna disperzibilna tableta
515-01-03175-20-001	Neozapin, 100 mg, oralna disperzibilna tableta
515-01-03176-20-001	Neozapin, 200 mg, oralna disperzibilna tableta

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum dozvole:
22.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2021.