

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Clozapine Remedica, 25 mg, tableta

▲
Clozapine Remedica, 100 mg, tableta

INN: klozapin

Clozapine Remedica može izazvati agranulocitozu. Njegova upotreba treba da bude ograničena na sledeće kategorije pacijenata:

- pacijenti sa shizofrenijom koji ne reaguju na terapiju antipsihoticima, ili je ne podnose, ili sa psihozom u Parkinsonovoj bolesti kada su drugi terapijski pristupi bili neuspešni (videti odeljak 4.1),
- pacijenti 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
- pacijenti 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 lečenja i 4 nedelje posle potpunog ukidanja leka Clozapine Remedica (videti odeljak 4.4).

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

Clozapine Remedica 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 rezultovao 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 Clozapine Remedica treba odmah obustaviti i pacijenta bez odlaganja 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

Clozapine Remedica, tableta, 25 mg:
Jedna tableta sadrži 25 mg klozapina.

Clozapine Remedica, tableta, 100 mg:
Jedna tableta sadrži 100 mg klozapina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Clozapine Remedica, tableta, 25 mg

Okrugle normalno konveksne tablete, žute boje sa podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

Clozapine Remedica, tableta, 100 mg

Okrugle, blago bikonveksne tablete žute boje sa unakrsnom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na dve ili četiri jednake doze.

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 atipičan antipsihotik, koji su primenjivani u dovoljno dugom vremenskom periodu.

Psihotorični poremećaji koji se javljaju tokom Parkinsonove bolesti

Klozapin je takođe indikovano u terapiji psihotoričnih 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. Uvek se mora primenjivati najniža efektivna doza za svakog pacijenta. Za postizanje potrebne doze mogu se koristiti druge dostupne jačine ovog leka. 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 treba ograničiti samo na pacijente kod kojih je broj broja 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 Clozapine Remedica

Opšta preporuka je da se lek Clozapine Remedica 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.

Preporučuju se sledeće doze:

Pacijenti sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju

Početna terapija

12,5 mg 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 terapijske doze

Kod većine pacijenata, postizanje antipsihotičkog efekta 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 pojave neželjenih reakcija, posebno epileptičnih napada, pri primeni doza većih od 450 mg/dan.

Doza održavanja

Nakon postizanja maksimalnog terapijskog odgovora, kod mnogih pacijenata on se može efikasno održavati nižim 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 Clozapine Remedica, 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 sa 12,5 mg, 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, ponovo 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 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. Maksimalna doza 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 je obično u rasponu 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 potpune remisije 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 Clozapine Remedica 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, tokom najmanje jedne (a 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 lek Clozapine Remedica treba primenjivati sa oprezom, uz redovno praćenje funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Primena kod dece i adolescenata

Pedijatrijske studije nisu sprovedene. 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 jednom dnevno prvog dana), sa daljim povećanjem doze ograničenim na 25 mg/dan.

Način primene

Lek Clozapine Remedica 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 podvrgavaju 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 Clozapine Remedica ne sme se započinjati istovremeno sa lekovima za koje se zna da imaju značajan potencijal da izazovu agranulocitozu; izbegavati istovremenu primenu antipsihotika u obliku depo preparata uvek kada je to moguće.
- Oštećenje funkcije koštane srži.
- Nekontrolisana epilepsija.
- Alkoholne i druge toksične psihoze, intoksikacije lekovima, komatozna stanja.
- Cirkulatorni kolaps i/ili depresija CNS-a zbog bilo kog razloga.
- Teški bubrežni i 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

Clozapine Remedica može da izazove agranulocitozu. Incidenca agranulocitoze i stopa smrtnosti pacijenata 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 Clozapine Remedica, 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 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 izvesti 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 Clozapine Remedica.

Pre započinjanja terapije klozapinom pacijente treba uputiti 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 da se pridržava zahtevanih bezbednosnih mera.

Pre započinjanja terapije, lekar mora biti siguran da pacijent nije imao prethodne neželjene hematološke reakcije na klozapin 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 Clozapine Remedica 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 Clozapine Remedica. Pacijenti kod kojih je prekinuta terapija lekom Clozapine Remedica zbog rezultata smanjenog broja belih krvnih ćelija ili apsolutnog broja neutrofila ne smeju ponovo uzimati lek Clozapine Remedica.

Pri svakom savetovanju, pacijent koji uzima Clozapine Remedica 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 groznica ili bol u grlu ili drugi znaci infekcije, koji mogu ukazivati na neutropeniju. Pacijenti i oni koji se brinu o pacijentima 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 pacijent u budućnosti ponovo uzima lek.

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

Pacijente koji imaju nizak broj belih krvnih ćelija zbog benigne neutropenije etničkog porekla treba posebno razmotriti i mogu započeti terapiju lekom Clozapine Remedica 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 Clozapine Remedica, 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 dat lek Clozapine Remedica. Nakon započinjanja terapije lekom Clozapine Remedica, 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 završetka terapije lekom Clozapine Remedica 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, groznice, 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 Clozapine Remedica 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 Clozapine Remedica 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 Clozapine Remedica. 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 Clozapine Remedica treba prekinuti nakon prve analize krvi.

Nakon ukidanja leka Clozapine Remedica, 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 Clozapine Remedica
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 Clozapine Remedica, 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 Clozapine Remedica, kontrola krvne slike svakodnevno, sve dok se hematološki poremećaj ne povuče, uključujući i praćenje zbog infekcije. Ne propisivati pacijentu ponovo klozapin

Ako se prekine sa primenom leka Clozapine Remedica, a ipak dođe do daljeg pada vrednosti broja belih krvnih ćelija ispod 2000/mm³ (2,0 x 10⁹/L) ili vrednosti apsolutnog broja neutrofila ispod 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/L), potrebno je da terapiju stanja ovakvog pacijenta vodi iskusan hematolog.

Prekid terapije zbog hematoloških uzroka

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

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 uzroka

Pacijenti koji su bili na terapiji klozapinom više od 18 nedelja i prekinuli terapiju na više od tri dana, ali manje od 4 nedelje, treba da rade kontrolu broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja 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 Clozapine Remedica prekinuta na 4 nedelje ili duže, nedeljno praćenje je obavezno u narednih 18 nedelja terapije uz ponovno titriranje doze (videti odeljak 4.2).

Druge mere opreza

Ovaj lek sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Eozinofilija

U slučaju pojave **eozinofilije**, preporučuje se prekid terapije lekom Clozapine Remedica, ukoliko broj eozinofila prelazi 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/L); terapiju treba ponovo započeti samo ukoliko broj eozinofila padne ispod 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/L).

Trombocitopenija

U slučaju pojave **trombocitopenije**, preporučuje se prekid terapije lekom Clozapine Remedica, ukoliko broj trombocita padne ispod 50 000/mm³ (50 x 10⁹/L).

Kardiovaskularni poremećaji

Ortostatska hipotenzija, sa ili bez sinkope, može se javiti tokom terapije lekom Clozapine Remedica. Stanje kolapsa se retko može pogoršati i može biti praćeno srčanim i/ili respiratornim zastojem. 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 Clozapine Remedica. 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 klozapina 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 klozapina; 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 i druge znake i simptome srčane insuficijencije (npr. neobjašnjivi umor,

dispnea, tahipnea), ili simptome 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 Clozapine Remedica treba da bude odmah prekinuta, a pacijenta treba neodložno uputiti kod kardiologa.

Pacijenti sa klozapinom indukovanim miokarditisom ili kardiomiopatijom ne smeju ponovo uzimati lek Clozapine Remedica.

Infarkt miokarda

Dodatno, postoje postmarketinški izveštaji o **infarktu miokarda** koji može biti sa smrtnim ishodom. Procena uzročnosti je teška u većini ovih slučajeva zbog težine već postojećih srčanih 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, klozapin treba sa oprezom propisivati sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval.

Cerebrovaskularni neželjeni događaji

U randomizovanim placebo 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 povećanja 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 leka Clozapine Remedica može povezati sa pojavom **tromboembolije**, treba izbegavati imobilizaciju pacijenata.

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 Clozapine Remedica 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 Clozapine Remedica s obzirom na to da su prijavljivane dozno zavisne konvulzije. U ovom slučaju, doza treba da se smanji (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 indicovano kod postojanja **uvećanja prostate** i **glaukoma uskog ugla**. Verovatno zahvaljujući svojim antiholinergičkim svojstvima, primena klozapina je povezana sa različitim stepenom **oštećenja crevne peristaltike**, koje varira od **konstipacije do crevne opstrukcije, fekalne impakcije i paralitičkog ileusa** (videti odeljak 4.8). U retkim slučajevima ovakvi događaji su se završavali 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 operaciju donjeg dela abdomena u anamnezi, jer to može pogoršati stanje. Izuzetno je značajno da se konstipacija prepozna i aktivno leči.

Groznica

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

Promene metabolizma

Atipični antipsihotički lekovi, uključujući i klozapin povezani su 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 dijabetes melitusa. Mehanizam ove 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, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom. Kada su podaci o praćenju bili dostupni, prekid terapije klozapinom je uglavnom dovodio do povlačenja poremećaja tolerancije glukoze, dok je ponovno uvođenje klozapina dovelo do njegovog 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 razviju simptomi hiperglikemije tokom lečenja sa atipičnim antipsihoticima treba proveriti koncentraciju glukoze natašte. U nekim slučajevima, hiperglikemija se povlači prekidom terapije atipičnim antipsihotikom; međutim, nekim pacijentima je potrebno nastaviti lečenje antidijabeticima uprkos prekidu terapije suspektim lekom. Prekid terapije klozapinom treba razmotriti kod pacijenata kod kojih je aktivna medicinska terapija hiperglikemije bila neuspešna.

Dislipidemija

Zabeležene su neželjene promene u metabolizmu lipida kod pacijenata lečenih sa atipičnim antipsihoticima, uključujući i klozapin. Preporučuje se kliničko praćenje, uključujući praćenje nivoa lipida na početku kao i periodično tokom terapije kod pacijenata koji uzimaju klozapin.

Povećanje telesne mase

Zabeleženo je povećanje telesne mase pri upotrebi atipičnih antipsihotičkih 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 neophodan 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 lek Clozapine Remedica, ali se moraju podvrgavati redovnom testiranju funkcije jetre. Testove funkcije jetre treba sprovesti kod pacijenata

koji tokom terapije lekom Clozapine Remedica dobiju simptome moguće **disfunkcije jetre**, kao što su mučnina, povraćanje i/ili anoreksija. Ukoliko su povišenja vrednosti enzima jetre klinički značajna (više od 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti), ili se pojave simptomi žutice, terapija lekom Clozapine Remedica se mora prekinuti. Terapija se može nastaviti (videti „*Ponovno uvođenje terapije*“ u odeljku 4.2) samo nakon normalizacije rezultata funkcionalnih testova jetre. U ovakvim slučajevima, funkciju jetre treba pažljivo pratiti i posle ponovnog uvođenja leka Clozapine Remedica.

Pacijenti starosti 60 godina i više

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

Ortostatska hipotenzija se može javiti kod terapije lekom Clozapine Remedica, i postoje izveštaji o tahikardiji, koja može biti stalna. Pacijenti starosti 60 godina i više, naročito oni sa poremećajem kardiovaskularne funkcije, mogu biti osetljiviji na pojavu ovih efekata.

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

Povećan moratlitet kod starijih osoba sa demencijom

Podaci iz dve opsežne opservacione studije pokazali su da kod starijih osoba sa demencijom koje su na terapiji antipsihoticima postoji malo povećanje 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 povišenog rizika nije poznat.

Primena leka Clozapine Remedica nije odobrena za terapiju pacijenata sa demencijom koja je povezana sa poremećajima ponašanja.

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 Clozapine Remedica (videti odeljak 4.3).

Dugodelujući depo oblici antipsihotika (koji imaju mijelosupresivni potencijal) ne smeju se koristiti istovremeno sa lekom Clozapine Remedica 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 Clozapine Remedica zbog mogućeg pojačanja sedacije.

Mere opreza uključujući prilagođavanje doze

Clozapine Remedica može pojačati centralne efekte CNS depresora, kao što su narkotici, antihistaminici i benzodiazepini.

Savetuje se poseban oprez kada se terapija lekom Clozapine Remedica započinje kod pacijenata koji već uzimaju benzodiazepine ili neki 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 ili respiratorni zastoj mogu biti sprečeni prilagođavanjem doze.

Zbog mogućnosti aditivnog dejstva, neophodan je poseban oprez kod istovremene upotrebe lekova koje 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 CYP1A2 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 CYP2D6 i, kao posledica toga, značajne farmakokinetičke interakcije sa klozapinom su manje verovatne. Slično, farmakokinetičke interakcije sa inhibitorima CYP3A4 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 CYP1A2, CYP3A4 i CYP2C19. 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, što 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 može povećati rizik od nastanka neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).

Pri istovremenoj primeni klozapina sa valproinskom kiselinom prijavljivani su retki ali ozbiljni slučajevi epileptičnih napada, uključujući i pojavu epileptičnog napada kod pacijenata koji nemaju epilepsiju, i izolovani slučajevi delirijuma. Moguće je da su ovi efekti posledica farmakodinamske interakcije, čiji mehanizam još nije utvrđen.

Kod pacijenata koji se istovremeno leče ili inhibitorima ili induktorima citohrom P450 izozima ovaj lek treba primenjivati uz oprez. Do sada nisu zapažene klinički značajne interakcije sa tricikličnim antidepresivima, fenotiazinima i antiaritmicima grupe 1c, za koje je poznato da se vezuju za citohrom P4502D6.

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. karbamazepin, hloramfenikol), sulfonamidi (npr. kotrimoksazol), pirazolonski analgetici (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksični lekovi i	Povećavaju rizik i/ili ozbiljnost supresije koštane srži.	Klozapin <u>se ne sme istovremeno</u> uzimati sa drugim lekovima koji imaju već dobro poznat potencijal da izazovu supresiju funkcije koštane srži (videti odeljak 4.3).

dugodelujuće depo injekcije antipsihotika.		
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. Prijave su pokazale da je verovatnije da će se depresija disanja i kolaps pojaviti na početku terapije ovom kombinacijom lekova ili kada se klopazin dodaje na već ustanovljen režim davanja benzodiazepina.
Antiholinergici	Klopazin pojačava dejstvo ovih lekova aditivnom antiholinergičkim aktivnošću.	Pratiti pacijente na pojavu antiholinergičkih neželjenih dejstava, npr. konstipacija, naročito kada se ovi lekovi koriste za kontrolu hipersalivacije.
Antihipertenzivi	Klopazin može potencirati hipotenzivne efekte ovih lekova zbog svog antagonističkog dejstva na aktivnost simpatikusa.	Neophodan je oprez pri istovremenoj upotrebi klopazina sa antihipertenzivima. Treba uputiti 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 klopazin koristi zajedno sa drugim lekovima koji imaju dejstvo na CNS. 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)	Klopazin 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 klopazinom može izazvati smanjenje koncentracije klopazina 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 klopazina.	Obratiti pažnju na moguće smanjenje efikasnosti klopazina.
Supstance koje inhibiraju CYP1A2 npr. fluvoksamin, kofein,	Istovremena primena može da izazove povećanje koncentracije	Moguć je porast učestalosti neželjenih dejstava. Oprez je

ciprofloksacin, perazin ili hormonski kontraceptivi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	klozapina u plazmi.	takođe potreban pri prekidanju istovremene primene lekova koji inhibiraju CYP1A2 ili CYP3A4 jer mogu da dovedu do smanjenja koncentracije klozapina. Efekat inhibicije CYP2C19 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 indirektno štetne efekte na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Treba biti oprezan kod propisivanja 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. Stoga, novorođenčad treba pažljivo pratiti.

Dojenje

Studije na životinjama ukazuju da se klozapin izlučuje u mleko i ima dejstvo na odojče; stoga, majke koje uzimaju lek Clozapine Remedica ne treba da doje.

Plodnost

Dostupni podaci o uticaju klozapina na plodnost kod ljudi su ograničeni i nedovoljni za konačan zaključak. Kod mužjaka i ženki pacova, klozapin 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 klozapin.

Stoga 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 motornim vozilima ni rad sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U najvećem delu, profil neželjenih događaja klozapina je predvidiv na osnovu njegovih farmakoloških svojstava. Važan izuzetak je sklonost klozapina 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 klozapin, 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 klozapina su agranulocitoza, epileptični napadi, kardiovaskularni efekti i groznica (videti odeljak 4.4). Najčešći neželjeni efekti su pospanost/sedacija, vrtoglavica, tahikardija, konstipacija i hipersalivacija.

Podaci iz kliničkih istraživanja pokazali su promenljiv udeo pacijenata lečenih klozapinom (od 7,1 do 15,6%) kojima je terapija obustavljena 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 procenjena učestalost agranulocitoze za svaki period terapije klopazinom.

Tabela 3: Procenjena učestalost agranulocitoze¹

Period terapije	Učestalost agranulocitoze na 100000 osoba-nedelja² u toku posmatranja
Nedelje 0-18	32,0
Nedelje 19-52	2,3
Nedelja 53 i kasnije	1,8

¹ Iz "UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry", 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. U veoma retkim slučajevima je prijavljivana teška hiperglikemija, koja je nekada dovođila do ketoacidoze/hiperosmolarne kome, tokom terapije klopazinom kod pacijenata bez hiperglikemije u anamnezi. Koncentracija glukoze se normalizovala kod većine pacijenata nakon obustave klopazina, a u nekoliko slučajeva se hiperglikemija ponovo javila kada je terapija nastavljena. 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 smanji funkciju 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 klopazinu koji su lečeni drugim antipsihoticima. Pacijentima 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. Cirkulatorni kolaps kao rezultat teške hipotenzije, naročito u vezi sa agresivnom titracijom, sa mogućim ozbiljnim posledicama u vidu srčanog i plućnog zastoja, je prijavljivana sa klopazinom.

Manji broj pacijenata lečenih klozapinom je imao EKG promene slične onima koje su viđene i kod drugih antipsihotika, uključujući depresiju S-T segmenta i zaravnjivanje ili inverziju T talasa, koji su se normalizovali nakon ukidanja klozapina. 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 klozapinom. 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 prijavljivani kod pacijenata koji primaju klozapin.

Vaskularni poremećaj

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 klozapinom 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 klozapina (videti odeljak 4.4). U retkim slučajevima je prijavljen akutni pankreatitis.

Bubrežni poremećaji

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

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Prijavljeni su veoma retki slučajevi prijavizma.

Opšti poremećaji

Slučajevi neuroleptičkog malignog sindroma su prijavljeni kod pacijenata koji su primali klozapin 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 ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 4.

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:	Dijabetes melitus, poremećaj tolerancije glukoze
Veoma retko:	Hiperosmolarna koma, ketoacidoza, teška hiperglikemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Psijihijatrijski 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*
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 zastoj
Nepoznato:	Infarkt miokarda koji može biti sa smrtnim ishodom*, bol u grudima/angina pectoris*
Vaskularni poremećaji	
Često:	Sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija
Retko:	Tromboembolizam
Nepoznato:	Venski tromboembolizam
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Retko:	Aspiracija unete hrane, pneumonija i infekcije donjeg dela respiratornog trakta koje mogu biti sa smrtnim ishodom
Veoma retko:	Respiratorna depresija/zastoj
Nepoznato:	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:	Dijareja*, nelagodnost u trbuhu/gorušica/dispepsija*, kolitis*
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	Povećanje 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:	Slabost mišića*, mišićni spazmi*, bol u mišićima*, sistemski eritemski lupus*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često:	Urinarna retencija, urinarna inkontinencija
Veoma retko:	Intersticijalni nefritis
Nepoznato:	Bubrežna insuficijencija*, noćno mokrenje*
Trudnoća, puerperium 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, groznica, zamor
Veoma retko:	Iznenadna neobjašnjiva smrt
Ispitivanja	
Retko:	Povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze

* Neželjene reakcije na lek iz postmarketinškog iskustva dobijene spontanim 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 klorzapinom, 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 pacijenta nakon predoziranja sa preko 10000 mg. Ipak kod nekoliko odraslih osoba, koje primarno nisu prethodno bile izložene klorzapinu, ingestija niskih doza od samo 400 mg je dovela do životno ugrožavajućeg komatoznog stanja i, u jednom slučaju do smrtnog ishoda. Kod dece nižeg uzrasta, 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 klorzapin.

Lavaža želuca i/ili primena aktivnog uglja u toku prvih 6 sati nakon ingestije klorzapina. 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 katalepsiju 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 antagonističko dejstvo na alfa adrenergičke receptore, antiholinergičko, antihistaminsko kao i inhibitorno dejstvo na ekscitatorne reakcije. Takođe pokazalo se da poseduje i antiserotoninergička svojstva.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinički, klozapin izaziva brzu i izraženu sedaciju i ispoljava antipsihotično delovanje kod pacijenata sa shizofrenijom rezistentnom na druge antipsihotične lekove. U ovakvim slučajevima, klozapin se pokazao efikasnim u ublažavanju 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 do isteka perioda od 12 meseci. Poboljšanje je bilo definisano kao smanjenje od oko 20% u skorju BPRS skale u odnosu na početak terapije (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. Uzimajući u obzir ovaj rizik, primena klozapina treba da bude ograničena na pacijente koji su rezistentni na terapiju drugim antipsihoticima ili na pacijente sa psihozom u Parkinsonovoj bolesti u slučajevima kada su drugi terapijski pristupi bili neuspešni (pogledati odeljak 4.1) i kod kojih se redovno mogu pratiti hematološki parametri (pogledati odeljak 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 oko 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 povećano 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

Clozapine Remedica, tableta, 25 mg:

celuloza, mikrokristalna;
natrijum-skrobglikolat (tip A);
magnezijum-stearat;
talk;
laktoza, monohidrat;
povidon;
skrob, kukuruzni.

Clozapine Remedica, tableta, 100 mg:

celuloza, mikrokristalna;
natrijum-skrobglikolat (tip A);
magnezijum-stearat;
talk;
laktoza, monohidrat;
povidon K 30;
skrob, kukuruzni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC-Aluminijumski blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 5 blistera (ukupno 50 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

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

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Clozapine Remedica, tablete, (50 x 25 mg): 515-01-03427-16-001

Clozapine Remedica, tablete (50 x 100 mg): 515-01-03464-14-001

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

Datum prve dozvole:

Clozapine Remedica, tablete, (50 x 25 mg): 15.11.1995.

Clozapine Remedica, tablete (50 x 100 mg): 15.11.1995.

Datum poslednje obnove dozvole:

Clozapine Remedica, tablete, (50 x 25 mg): 15.05.2017.

Clozapine Remedica, tablete (50 x 100 mg): 30.03.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj 2017.

Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00264-2017-8-003 od 06.07.2017.