

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

▲
Clozapine Remedica, 25 mg, tablete

▲
Clozapine Remedica, 100 mg, tablete

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 na svake 4 nedelje posle toga, dok traje terapija. Praćenje se mora nastaviti tokom lečenja i 4 nedelje posle potpunog ukidanja terapije lekom Clozapine Remedica (videti odeljak 4.4).

Lekari koji propisuju lek moraju u potpunosti da ispoštuju tražene bezbednosne mere. Prilikom svake konsultacije, pacijent koji dobija lek 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 povišena telesna temperatura ili zapaljenje i bolovi u grlu kao i drugi znaci infekcije, koji mogu biti pokazatelji neutropenije (videti odeljak 4.4).

Lek 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. Takođe su retko prijavljivani smrtni slučajevi zbog kardiomiopatije (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).

Pacijenti, kod kojih usled primene klozapina dođe do razvoja miokarditisa ili kardiomiopatije, ne smeju ponovo uzimati klozapin (videti odeljke 4.3 i 4.4).

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Clozapine Remedica, 100 mg, tablete
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, 25 mg, tablete

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

Tableta se može podeliti na dve jednake doze.

Clozapine Remedica, 100 mg, tablete

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

Lek Clozapine Remedica je indikovano kod pacijenata sa shizofrenijom koji su rezistentni na terapiju, i kod pacijenata sa shizofrenijom koji imaju teške, neležive 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 jedan atipičan antipsihotik, koji su primenjivani u adekvatnom vremenskom periodu.

Psihoteični poremećaji koji se javljaju tokom Parkinsonove bolesti

Lek Clozapine Remedica 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 individualno prilagoditi svakom pacijentu. Kod svakog pacijenta treba primeniti najmanju efikasnu dozu. Ukoliko potrebnu dozu nije moguće postići primenom jedne jačine ovog leka, treba koristiti drugu dostupnu jačinu ovog leka. Pažljivo titriranje doze i režim doziranja primenom podeljenih doza su neophodni da bi se rizik od hipotenzije, konvulzija i sedacije sveo na najmanju moguću meru.

Započinjanje terapije lekom Clozapine Remedica mora biti ograničeno samo na pacijente kod kojih je broj leukocita $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$), 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 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.

Preporučene doze su opisane u nastavku.

Pacijenti sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju

Početak terapije

Primenjuje se 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 onda 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 dejstva se može očekivati pri primeni od 200 do 450 mg klozapina na 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, i u tom slučaju dozvoljeno je povećavati dozu, uz oprez (za ne više od po 100 mg) do 900 mg/dan. Međutim, pri primeni doza većih od 450 mg/dan treba imati u vidu povećanu mogućnost pojave neželjenih reakcija, posebno epileptičnih napada.

Doza održavanja

Nakon postizanja maksimalnog terapijskog odgovora, kod mnogih pacijenata on 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 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, ponovno uvođenje terapije treba sprovesti izuzetno oprezno.

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

Početak terapije

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. 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 efikasna 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 se nikada 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 vrednost 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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

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

Pedijatrijska populacija

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.

Pacijenti starosti 60 godina i više

Preporučuje se započinjanje terapije veoma niskom dozom (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.
- Toksična ili idiosinkratična granulocitopenija/agranulocitoza u anamnezi (sa izuzetkom granulocitopenije/agranulocitoze koje su posledica prethodne hemioterapije).
- Agranulocitoza indukovana klozapinom u istoriji bolesti.
- Terapija lekom Clozapine Remedica se ne sme započinjati istovremeno sa lekovima za koje se zna da imaju značajan potencijal da izazovu agranulocitozu; takođe, se ne preporučuje istovremena upotreba 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).
- Aktivno 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 Clozapine Remedica može da dovede do pojave agranulocitoze. 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 sprovesti u skladu sa zvaničnim preporukama.

Zbog rizika koji su povezani sa lekom Clozapine Remedica, njegova upotreba je ograničena na pacijente kod kojih je terapija indikovana kao što je prikazano u odeljku 4.1 i:

- kod pacijenata koji u početku imaju normalne laboratorijske nalaze leukocita u krvi (broj belih krvnih ćelija $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) i apsolutni broj 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 obustavljanja terapije lekom 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 oboljenje 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 da bude siguran (koliko je to u njegovoj mogućnosti) da pacijent nije imao prethodnu neželjenu hematološku reakciju na klozapin koja je zahtevala prekid terapije. Recepti ne treba da budu izdavani na 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 smanjenog broja belih krvnih ćelija ili apsolutnog broja neutrofila ne smeju ponovo uzimati lek Clozapine Remedica.

Pri svakoj konsultaciji pacijenta sa lekarom koji uzima lek Clozapine Remedica neophodno je 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, kao i na druge znake infekcije, koji mogu ukazivati na neutropeniju. Pacijenti i oni koji se o njima brinu moraju biti informisani, da se u slučaju pojave bilo kog od 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 uzimaju 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 pažljivo da pregleda hematolog.

Pacijente koji imaju smanjen 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, kako 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 apsolutni broj neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)), biti propisan lek Clozapine Remedica. Nakon započinjanja terapije lekom Clozapine Remedica, mora se vršiti redovna kontrola broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila jednom nedeljno tokom prvih 18 nedelja terapije, a nakon toga kontrole se moraju sprovoditi najmanje na svake četiri nedelje.

Praćenje se mora nastaviti tokom terapije i 4 nedelje nakon potpune obustave terapije lekom Clozapine Remedica ili dok ne dođe do hematološkog oporavka (videti “*Nizak broj belih krvnih ćelija/nizak apsolutni broj neutrofila*“ u nastavku teksta). Pri svakoj konsultaciji, pacijenta je neophodno 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. Ukoliko se jave bilo kakvi simptomi ili znaci infekcije broj belih krvnih ćelija i diferencijalna krvna slika moraju se odmah odrediti.

Nizak broj belih krvnih ćelija/nizak apsolutni broj 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 sprovoditi 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 ispod $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), tokom terapije lekom Clozapine Remedica. Broj belih krvnih ćelija i diferencijalnu krvnu sliku treba određivati svakog dana, a pacijente treba pažljivo pratiti 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, kontrolisati krvnu sliku 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, kontrolisati krvnu sliku svakodnevno, sve dok se hematološki poremećaj ne povuče, pratiti pacijenta zbog moguće pojave infekcije.

		Ne propisivati pacijentu ponovo klopazin.
--	--	---

Ako je prekinuta primena leka Clozapine Remedica, a ipak dođe do daljeg pada 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 iz hematoloških razloga

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 slučajno uzima lek.

Prekid terapije iz drugih razloga

Kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Clozapine Remedica više od 18 nedelja, i prekinuli terapiju na više od 3 dana ali manje od 4 nedelje, treba da urade kontrolu broja belih krvnih ćelija i apsolutnog broja neutrofila, svake nedelje tokom narednih 6 nedelja. Ukoliko ne dođe do hematoloških poremećaja, može se ponovo 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

Laktoza

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

Eozinofilija

U slučaju pojave **eozinofilije**, prekid terapije lekom Clozapine Remedica se preporučuje 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**, prekid terapije lekom Clozapine Remedica se preporučuje 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 retko može biti duboko i može biti praćeno srčanim i/ili respiratornim zastojem. Ovakvi događaji 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 klopazina povezana sa povećanim rizikom od **miokarditisa** naročito, ali ne samo tokom prvih 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 imaju perzistentnu tahikardiju u mirovanju, naročito u prvih 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, terapiju lekom Clozapine Remedica treba odmah prekinuti, a pacijenta treba hitno uputiti kardiologu.

Kod pacijenata kojima je postavljena dijagnoza kardiomiopatije tokom terapije klozapinom, postoji mogućnost razvoja inkompetencije mitralnog zaliska. Inkompetencija mitralnog zaliska je prijavljena u slučajevima kardiomiopatije povezane sa terapijom klozapinom. U ovim slučajevima inkompetencije mitralnog zaliska prijavljena je blaga ili umerena mitralna regurgitacija na dvodimenzionalnoj ehokardiografiji (2DEcho) (videti odeljak 4.8).

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

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 poznatom kardiovaskularnom bolešću ili **produženjem QT intervala** u porodičnoj anamnezi.

Kao i kod drugih antipsihotika, potreban je oprez pri propisivanju klozapina 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. Povećani 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 pacijenata.

Pri primeni antipsihotika prijavljivani su slučajevi venske tromboembolije (VTE). 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

Pacijente sa epilepsijom u anamnezi treba pažljivo pratiti tokom terapije lekom Clozapine Remedica s obzirom na to da su prijavljivane dozno 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 **pogoršanja crevne peristaltike**, koje varira od **konstipacije** do **crevne opstrukcije**, **fekalne impakcije**, **paralitičkog ileusa**, **megakolona** i **infarkta/ishemije creva** (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 hiruršku intervenciju donjeg dela abdomena u anamnezi, jer to može pogoršati stanje. Izuzetno je značajno da se konstipacija prepozna i aktivno leči.

Povišena telesna temperatura

Tokom terapije klozapinom kod pacijenata može doći do prolaznog **povišenja telesne temperature** iznad 38 °C, sa najvišom incidencom u toku prve 3 nedelje terapije. Ovakva 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 pratiti da bi se isključila mogućnost postojeće infekcije ili razvoja agranulocitoze. Kod pojave visoke telesne temperature, mora se razmotriti mogućnost razvoja **neuroleptičkog malignog sindroma** (NMS). Ukoliko se potvrdi dijagnoza NMS, treba odmah obustaviti terapiju lekom Clozapine Remedica i preduzeti odgovarajuće medicinske mere.

Padovi

Primena klozapina može dovesti do konvulzija, somnolencije, posturalne hipotenzije, motorne i senzorne nestabilnosti, što može uzrokovati padove, i posledično, frakture ili druge povrede. Kod pacijenata sa oboljenjima, stanjima ili terapijom koja može pogoršati ove efekte, potrebna je kompletna procena rizika od padova pri započinjanju antipsihotičke terapije i rekurentno za pacijente na hroničnoj antipsihotičnoj terapiji.

Metaboličke promene

Atipični antipsihotici, uključujući 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 antipsihotici mogu izazvati neke metaboličke promene, 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 hiperglikemije u anamnezi, pri čemu su neki od njih bili 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 na početku terapije i periodično tokom nje. Pacijentima kod kojih se razvijaju simptomi hiperglikemije tokom lečenja 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

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 antipsihotika, uključujući i klozapin. Preporučuje se kliničko praćenje telesne mase.

Povratni (*rebound*) efekat i efekti obustavljanja terapije

Akutne reakcije obustave leka su prijavljivane nakon naglog prekida terapije klozapinom, pa se zbog toga preporučuje postepeno obustavljanje terapije. Ako je neophodan nagli prekid terapije (npr. zbog leukopenije), potrebno je da se kod pacijenta pažljivo prati ponovna pojava psihotičnih 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 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 povećanja 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 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 onih 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 Clozapine Remedica, kao što su urinarna retencija i konstipacija.

Povećan mortalitet kod starijih osoba sa demencijom

Podaci iz dve opsežne opservacione studije su pokazali 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 pouzdana procena tačnog obima rizika, a uzrok povećanog 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 istovremeno 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 prilagodavanje doze

Lek 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 benzodiazepin 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 ili respiratorni kolaps mogu biti sprečeni prilagodavanjem doze.

Zbog mogućeg 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 klopazina u krvi, pa je moguće da će doza klopazina 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 klopazinom 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 klopazina u zavisnosti od individualnih terapijskih potreba. Konzumiranje kofeina povećava koncentraciju klopazina u plazmi, dok se nakon perioda od 5 dana bez kofeina ona smanjuje za skoro 50%, pa zbog toga može biti potrebno prilagođavanje doze klopazina kada dođe do promene u navici konzumiranja napitaka koji sadrže kofein. U slučaju naglog prekida pušenja, može doći do porasta koncentracije klopazina u plazmi, što dalje povećava mogućnost nastanka neželjenih dejstava.

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

Istovremena upotreba lekova za koje se zna da indukuju enzime citohroma P450 može smanjiti koncentraciju klopazina 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 klopazinom uključuju, npr. karbamazepin (ne sme se koristiti istovremeno sa klopazinom zbog njegovog mijelosupresivnog potencijala), fenitoin i rifampicin. Poznati induktori CYP1A2, kao što je omeprazol, mogu dovesti do smanjenja koncentracije klopazina. Kada se koristi u kombinaciji sa ovim lekovima, treba razmotriti mogućnost smanjenja efikasnosti klopazina.

Ostalo

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

Pri istovremenoj primeni klopazina sa valproinskom kiselinom prijavljivani su retki ali ozbiljni slučajevi epileptičnih napada, uključujući i pojavu epileptičnih napada kod pacijenata koji nemaju epilepsiju, kao 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 potreban je oprez pri primeni ovog leka. Do sada nisu zapažene klinički značajne interakcije sa tricikličnim antidepresivima, fenotiazinima i antiaritmicima grupe I_C, za koje je poznato da se vezuju za citohrom P450 2D6.

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

U tabeli 2 koja sledi dat je pregled interakcija klopazina sa drugim lekovima za koje se smatra da su od najvećeg značaja. Lista nije potpuna.

Tabela 2: Napomene o najčešćim interakcijama lekova sa klopazinom

Lek	Interakcije	Komentari
Lekovi koji izazivaju supresiju koštane srži (npr. karbamazepin, hloramfenikol), sulfonamidi (npr. kotrimoksazol), pirazolonski	Povećavaju rizik i/ili težinu supresije koštane srži.	Klopazin <u>se ne sme istovremeno uzimati</u> sa drugim lekovima koji imaju već dobro poznat potencijal da izazovu supresiju funkcije

analgetici (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksični lekovi i dugodelujuće depo injekcije antipsihotika.		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 se klopazin dodaje na već ustanovljen režim davanja benzodiazepina.
Antiholinergici	Klopazin 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	Klopazin može potencirati hipotenzivne efekte ovih lekova zbog svog antagonističkog dejstva na aktivnost simpatikusa.	Savetuje se 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, CNS depresori, uključujući narkotike i benzodiazepine	Pojačavanje efekata na centralni nervni sistem. Dodatna depresija CNS 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 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)	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 primena može povećati rizik od nastanka neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).	Kod pacijenta treba obratiti pažnju na znake i simptome NMS.
Induktori CYP1A2 (npr. omeprazol)	Istovremena upotreba može smanjiti koncentraciju klopazina.	Razmotriti mogućnost smanjene efikasnosti klopazina.

Inhibitori CYP1A2 npr. fluvoksamin, kofein, ciprofloksacin, perazin ili hormonski kontraceptivi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Istovremena primena može povećati koncentracije klozapina u plazmi.	Moguć je porast učestalosti neželjenih dejstava. Oprez je takođe potreban pri prekidu 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

Podaci o primeni klozapina kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Potreban je oprez pri propisivanju ovog leka trudnicama.

Novorođenčad koja su bila izložena antipsihoticima (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 klozapin izlučuje u majčino mleko i da ima dejstvo na odojčce; zbog toga, 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. 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 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 bilo 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 pri upotrebi 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 ispitivanja pokazali su promenljiv udeo pacijenata lečenih klopazinom (od 7,1 do 15,6%) kojima je terapija obustavljena usled neželjenog događaja, uključujući samo one koje se mogu opravdano pripisati klopzinu. Češći događaji koji se smatraju uzrokom prekida lečenja su leukopenija, somnolencija, vrtoglavica (izuzimajući vertigo) i psihotični 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 100000 osoba-nedelja ² 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 experience", podaci za period između 1989. i 2001.

² Osoba-vreme je zbir pojedinačnih jedinica vremena u kom su pacijenti iz registra bili izloženi klopzinu 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 ($100 \times 1000 = 100000$), ili kod 200 pacijenata koji su bili u registru tokom 500 nedelja ($200 \times 500 = 100000$) 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

Tokom terapije klopazinom retko su prijavljivani poremećaj tolerancije na glukozu i/ili razvoj ili egzacerbacija dijabetes melitusa. 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 kod većine pacijenata normalizovala 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 često uočene neželjene reakcije uključuju pospanost/sedaciju i vrtoglavicu.

Klopazin može izazvati EEG promene, uključujući pojavu šiljak i talas kompleksa. Snižava prag za epileptične napade na dozno zavisani 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.

Tardivna diskinezija je veoma retko prijavljivana kod pacijenata na terapiji klopazinom koji su bili 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. Pri primeni klopazina prijavljivan 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 klopazina. Klinički značaj ovih promena nije razjašnjen. Međutim, ovakve 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 prvih dva meseca od uvođenja terapije klopazinom. Kardiomiopatija se obično javljala kasnije u toku terapije.

Eozinofilija je bila prijavljivana istovremeno 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 klopazin.

Vaskularni poremećaji

Retko su prijavljeni 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

Veoma često su zabeležene konstipacija i hipersalivacija, 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 neuroleptičkog malignog 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 akutne obustave (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Tabela 4: Procena učestalosti neželjenih dejstava na osnovu spontanih i izveštaja iz kliničkih ispitivanja
Neželjene reakcije su navedene prema sledećim kategorijama učestalosti, korišćenjem sledeće konvencije: 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.

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*Osip praćen eozinofilijom i sistemskim simptomima DRESS
Endokrini poremećaji	
Nepoznato:	Pseudofeohromocitom*
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često:	Povećanje telesne mase
Retko:	Dijabetes melitus, 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*, atrijalna fibrilacija*, palpitacije*, inkompeticija mitralnog zaliska povezana sa kardiomiopatijom usled primene 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 infekcija donjih partija respiratornog trakta koja može biti sa smrtnim ishodom, sindrom apneje u snu *
Veoma retko:	Respiratorna depresija/zastoј
Nepoznato:	Pleuralni 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*, infarkt/ishemija creva*, nekroza creva*, ulkus creva*, perforacija creva*, dijareja*, nelagodnost u abdomenu/gorušica/dispepsija*, kolitis* koji ponekada mogu biti sa smrtnim ishodom.
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	Povećane vrednosti enzima jetre
Retko:	Pankreatitis, hepatitis, holestatska žutica
Veoma retko:	Fulminantna nekroza jetre
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:	Tubulointestinalni 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, 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, somnolencijom, posturalnom hipotenzijom, motornom i senzornom nestabilnošću)*

* Neželjene reakcije na lek iz postmarketinškog iskustva dobijene spontanim prijavljivanjem slučajeva i slučajeva iz literature.

Zabeleženi su veoma retki slučajevi ventrikularne tahikardije 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 ishodu u 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 pacijenata nakon predoziranja sa preko 10000 mg. Ipak, kod nekoliko odraslih osoba, koje primarno nisu prethodno bile izložene klozapinu, ingestija doze od samo 400 mg je dovela do životno ugrožavajućeg komatoznog stanja i, u jednom slučaju do smrtnog ishoda. Kod dece manjeg 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 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 dejstva

Pokazano je da je klozapin antipsihotik koji se razlikuje od 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 antagonističko dejstvo na alfa adrenergičke receptore, antiholinergičko, antihistaminsko kao i inhibitorno dejstvo na ekscitatorne reakcije. Takođe je pokazano da poseduje i antiserotonergička svojstva.

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinički, klozapin izaziva brzu i izraženu sedaciju i ispoljava antipsihotično delovanje kod pacijenata sa shizofrenijom rezistentnom na drugu terapiju. U ovakvim slučajevima, klozapin se pokazao efikasnim u ublažavanju i pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije, većinom u kratkotrajnim studijama. U jednoj 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 skoru

BPRS skale u odnosu na početnu vrednost (BPRS - engl. *Brief Psychiatric Rating Scale*). 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 akatizija. Za razliku od klasičnih antipsihotika, klozapin ne povećava ili dovodi do malog povećanja koncentracije prolaktina, 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 drugu terapiju 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 do 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 h). 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 putem 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 slabija i kraćeg trajanja.

Eliminacija

Eliminacija je bifazna, sa srednjim terminalnim poluvremenom eliminacije od 12 sati (opseg 6 do 26 sati). Nakon primene pojedinačne doze od 75 mg srednje 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.

Neizmenjen lek je detektovan samo u tragovima u urinu i fecesu. Približno 50% primenjene doze izlučuje se u obliku metabolita urinom, a 30% fecesom.

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 dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi (za reproduktivnu toksičnost, videti odeljak 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Clozapine Remedica, 25 mg, tablete:

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

Clozapine Remedica, 100 mg, tablete:

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

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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 u kojoj se nalazi 5 blistera sa po 10 tableta (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): 515-01-04966-19-001

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): 20.10.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2020.