

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Klozapin lahko povzroči agranulocitozo. Njegova uporaba naj bo omejena na bolnike:

- **s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje z antipsihotičnimi zdravili ali ga ne prenašajo, oziroma bolnike s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, kadar drugi načini zdravljenja niso uspešni (glejte poglavje 4.1);**
- **ki imajo na začetku zdravljenja normalne vrednosti levkocitov (število levkocitov $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$), in absolutno število nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/l$)); in**
- **pri katerih je mogoče redno spremljati število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev, in sicer: enkrat na teden med prvimi 18 tedni zdravljenja in nato vsaj vsake 4 tedne ves čas zdravljenja. Spremljanje se mora nadaljevati ves čas zdravljenja in vsaj 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja s klozapinom (glejte poglavje 4.4).**

Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo v celoti upoštevati zahtevane varnostne ukrepe. Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika, ki prejema klozapin, opomniti, naj nemudoma obvesti lečečega zdravnika, če bi opazil kakršne koli začetne znake okužbe. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki tožijo o težavah, podobnih gripi, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto grlo, in pri drugih znakih okužbe, ki bi lahko kazali na nevtropenijo (glejte poglavje 4.4)

Klozapin je treba izdajati pod strogim zdravniškim nadzorom in v skladu z uradnimi priporočili (glejte poglavje 4.4).

Miokarditis

Klozapin je povezan s povečanim tveganjem za miokarditis, ki se je v redkih primerih končal s smrtjo. Tveganje za pojav miokarditisa je najbolj povečano v prvih 2 mesecih zdravljenja. Redko so poročali tudi o smrtnih izidih kardiomiopatije (glejte poglavje 4.4).

Na miokarditis in kardiomiopatijo je treba pomisliti pri bolnikih, pri katerih prihaja do persistentne tahikardije v mirovanju, zlasti v prvih 2 mesecih zdravljenja, in/ali do palpitacij, aritmije, bolečine v prsnem košu in drugih znakov in simptomov srčnega popuščanja (npr. do nepojasnjene utrujenosti, dispneje, tahipneje) ali do simptomov, ki so podobni tistim pri miokardnem infarktu (glejte poglavje 4.4).

Pri sumu na miokarditis ali kardiomiopatijo je treba zdravljenje z zdravilom Klozapin Accord takoj prekiniti in bolnika takoj napotiti h kardiologu (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pri katerih se zaradi uporabe klozapina pojavita miokarditis ali kardiomiopatija, klozapina ne smejo več prejemati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

1. IME ZDRAVILA

Klozapin Accord 25 mg tablete
Klozapin Accord 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

25 mg: Ena tableta vsebuje 25 mg klozapina.
100 mg: Ena tableta vsebuje 100 mg klozapina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Laktoza:

25 mg: Ena tableta vsebuje 46 mg laktoze.
100 mg: Ena tableta vsebuje 182 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

25 mg: Rumenkaste do rumene okrogle neobložene tablete s premerom približno 6,0 mm, z vtisnjenima oznakama »FC« in »1«, ločenima z razdelilno zarezo, na eni strani in brez oznake na drugi strani.

100 mg: Rumenkaste do rumene okrogle neobložene tablete s premerom približno 10,0 mm, z vtisnjenima oznakama »FC« in »3«, ločenima z razdelilno zarezo, na eni strani in brez oznake na drugi strani.

25 mg: Tableta se lahko deli na enake odmerke.
100 mg: Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Terapevtsko rezistentna shizofrenija

Klozapin je indiciran pri bolnikih terapevtsko rezistentno shizofrenijo in pri shizofrenih bolnikih, ki imajo zaradi zdravljenja z drugimi antipsihotičnimi zdravili, vključno z atipičnimi antipsihotiki, hude nevrološke neželene učinke, ki jih ni mogoče zdraviti.

Odpornost na zdravljenje je opredeljena kot odsotnost zadovoljivega kliničnega izboljšanja kljub dovolj dolgi uporabi ustreznih odmerkov vsaj dveh različnih antipsihotikov, vključno z atipičnim antipsihotikom.

Psihoza v poteku Parkinsonove bolezni

Klozapin je indiciran tudi pri bolnikih s psihotičnimi motnjami med potekom Parkinsonove bolezni, kadar standardno zdravljenje ni bilo uspešno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku. Pri vsakem bolniku je treba uporabljati najmanjši učinkovit odmerek. Za odmerke, ki jih ni mogoče/praktično doseči s to jakostjo, so na voljo druge jakosti tega zdravila. Za zmanjšanje tveganja za pojav hipotenzije, epileptičnih napadov in sedacije sta potrebni previdna titracija in shema odmerjanja z razdeljenimi odmerki.

Zdravljenje s klopazinom je dovoljeno uvesti samo pri bolnikih s številom levkocitov v krvi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in z absolutnim številom nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) znotraj okvira standardiziranih normalnih vrednosti.

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila s farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi interakcijami s klopazinom, kot so benzodiazepini ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, je potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Prehod s predhodnega zdravljenja z antipsihotiki na zdravljenje s klopazinom

Na splošno se priporoča, naj se klopazina ne uporablja v kombinaciji z drugimi antipsihotiki. Kadar nameravamo zdravljenje s klopazinom začeti pri bolniku, ki se zdravi s peroralnimi antipsihotiki, priporočamo ukinitvev prejšnjega antipsihotika s postopnim zmanjševanjem odmerka.

Priporočeni so naslednji odmerki:

Bolniki s terapevtsko rezistentno shizofrenijo

Začetek zdravljenja

Prvi dan 12,5 mg enkrat ali dvakrat na dan, nato drugi dan 25 mg enkrat ali dvakrat na dan. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, se lahko dnevni odmerek nato počasi povečuje v korakih po 25 do 50 mg, tako da v 2 do 3 tednih doseže raven 300 mg/dan. Nato se lahko dnevni odmerek po potrebi dodatno povečuje v korakih po 50 do 100 mg v poltedenskih ali še boljše v tedenskih intervalih.

Razpon terapevtskih odmerkov

Pri večini bolnikov je antipsihotični učinek mogoče pričakovati pri odmerku 200 do 450 mg/dan, razdeljenem v več odmerkov. Celotni dnevni odmerek se lahko razdeli v neenake odmerke, pri čemer večji del bolnik vzame zvečer pred spanjem.

Največji odmerek

Nekateri bolniki lahko za doseg popolnega terapevtskega učinka potrebujejo večje odmerke. V tem primeru so dovoljena razumna povečanja (ki ne presegajo 100 mg) do odmerka 900 mg/dan. Pri odmerkih, večjih od 450 mg/dan, se je treba zavedati, da lahko v večji meri pride do neželenih učinkov (zlasti do epileptičnih napadov)

Vzdrževalni odmerek

Po dosegu popolnega terapevtskega učinka je pri mnogih bolnikih stanje mogoče učinkovito vzdrževati z manjšimi odmerki. Priporočeno je previdno zmanjševanje odmerka. Zdravljenje z vzdrževalnim odmerkom mora trajati vsaj 6 mesecev. Če dnevni odmerek ne presega 200 mg, ga lahko bolnik jemlje enkrat na dan, in sicer zvečer.

Zaključek zdravljenja

V primeru načrtovanega zaključka zdravljenja s klopazinom je priporočeno postopno zmanjševanje odmerka v obdobju 1 do 2 tednov. Če je potrebna nenadna prekinitvev zdravljenja, je treba bolnika skrbno opazovati glede pojava odtegnitvenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Ponovna uvedba zdravljenja

Pri bolnikih, pri katerih je od zadnjega prejetega odmerka klopazina minilo več kot 2 dni, je treba zdravljenje prvi dan ponovno začeti z odmerkom 12,5 mg enkrat ali dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek dobro prenaša, bo titracija odmerka na terapevtsko raven morda izvedljiva hitreje, kot je

priporočeno za začetno zdravljenje. Vendar pa je pri ponovni titraciji pri bolnikih, ki so med začetnim odmerjanjem doživeli zastoj dihanja ali srca (glejte poglavje 4.4) in so nato bili uspešno titrirani do terapevtskega odmerka, potrebna izredna previdnost.

Psihotične motnje med potekom Parkinsonove bolezni, kadar standardno zdravljenje ni bilo uspešno

Začetek zdravljenja

Začetni odmerek, ki ga bolnik vzame zvečer, ne sme preseči 12,5 mg/dan. Nadaljnje povečevanje odmerka mora potekati v korakih po 12,5 mg največ dvakrat na teden do največ 50 mg, pri čemer tega odmerka ni priporočljivo doseči pred koncem drugega tedna. Najbolje je, če bolnik celotni dnevni odmerek vzame v enem odmerku, in sicer zvečer.

Razpon terapevtskih odmerkov

Povprečni učinkoviti odmerek je običajno med 25 in 37,5 mg/dan. V primeru, da odmerek 50 mg, ki ga bolnik jemlje vsaj en teden, ne prinaša zadovoljivega terapevtskega odziva, je mogoče odmerke previdno povečevati v korakih po 12,5 mg/teden.

Največji odmerek

Odmerek 50 mg/dan je dovoljeno preseči le v izjemnih primerih, nikoli pa ni dovoljeno preseči največjega odmerka 100 mg/dan.

Če pride do ortostatske hipotenzije, prekomerne sedacije ali zmedenosti, je treba povečevanje odmerkov omejiti oziroma odložiti. V prvih tednih zdravljenja je treba pri bolnikih spremljati krvni tlak.

Vzdrževalni odmerek

Ko pride do popolne remisije psihotičnih simptomov za vsaj 2 tedna, je mogoče povečati odmerek antiparkinsonika, če je to indicirano glede na motorično stanje bolnika. Če ta pristop povzroči ponovitev psihotičnih simptomov, je odmerek klozapina mogoče povečevati v korakih po 12,5 mg/teden do odmerka največ 100 mg/dan, ki ga bolnik vzame v enem ali dveh ločenih odmerkih (glejte zgoraj).

Zaključek zdravljenja

Priporočeno je postopno zmanjševanje odmerka v korakih po 12,5 mg v obdobju, ki traja vsaj en teden (še bolje pa dva tedna).

V primeru nevtropenije ali agranulocitoze je treba zdravljenje takoj prekiniti (glejte poglavje 4.4). V tem primeru je nujno skrbno psihiatrično spremljanje bolnika, saj se lahko simptomi hitro ponovijo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je pri uporabi klozapina potrebna previdnost, redno pa je treba spremljati tudi vrednosti testov delovanja jeter (glejte poglavje 4.4)

Pediatrična populacija

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli. Varnost in učinkovitost klozapina pri otrocih in mladostnikih, starih do 16 let, še nista bili dokazani. Dokler ne bo na voljo več podatkov, se pri tej skupini bolnikov klozapin ne sme uporabljati.

Bolniki, stari 60 let ali več

Za začetek zdravljenja so priporočeni posebno majhni odmerki (enkratni odmerek 12,5 mg prvi dan), v nadaljevanju zdravljenja pa dnevnega odmerka ne smemo povečati za več kot 25 mg/dan.

Način uporabe

Klozapin se daje peroralno.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki, pri katerih ni možno opravljati rednih preiskav krvi.
- Anamneza toksične ali idiosinkratične granulocitopenije/agranulocitoze (z izjemo granulocitopenije/agranulocitoze zaradi predhodne kemoterapije).
- Anamneza s klozapinom povzročene agranulocitoze.
- Zdravljenja s klozapinom ni dovoljeno začeti ob sočasni uporabi učinkovin, za katere je znano, da s precejšnjo verjetnostjo povzročajo agranulocitozo; sočasna uporaba z depo obliko katerega od antipsihotikov je odsvetovana.
- Okvarjeno delovanje kostnega mozga.
- Nenadzorovana epilepsija.
- Alkoholne in druge toksične psihoze, zastrupitev z zdravili, komatozna stanja.
- Cirkulatorni kolaps in/ali depresija centralnega živčevja iz katerega koli vzroka.
- Huda ledvična ali srčna obolenja (npr. miokarditis).
- Aktivna bolezen jeter, povezana z navzeo, anoreksijo ali zlatenico; progresivna bolezen jeter, odpoved jeter.
- Paralitični ileus.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Agranulocitoza

Klozapin lahko povzroči agranulocitozo. Odkar je uvedeno spremljanje števila levkocitov in absolutnega števila nevtrofilcev, sta se pojavnost agranulocitoze in umrljivost pri bolnikih, pri katerih se pojavi agranulocitoza, izrazito znižali. Naslednji previdnostni ukrepi so zato obvezni, izvajati pa jih je treba v skladu z uradnimi priporočili.

Zaradi tveganja, ki je povezano s klozapinom, je njegova uporaba omejena na bolnike, pri katerih je tako zdravljenje indicirano, kot je opisano v poglavju 4.1, in:

- ki imajo na začetku zdravljenja normalne vrednosti levkocitov (število levkocitov $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)) in absolutno število nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)) in
- pri katerih je mogoče prvih 18 tednov vsak teden redno spremljati število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev, zatem pa vsaj vsake 4 tedne. Spremljanje se mora nadaljevati ves čas zdravljenja in vsaj 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja s klozapinom.

Pred začetkom zdravljenja s klozapinom morajo bolniki opraviti preiskavo krvi (glejte odstavek »agranulocitoza«) in telesni pregled ter zdravniku podati anamnezo. Bolnike z anamnezo srčne bolezni ali nenormalnimi izvidi srca pri telesnem pregledu je treba napotiti k specialistu, ki bo opravil nadaljnje preiskave, med katerimi je lahko EKG. Bolnika se zdravi samo v primeru, da pričakovane koristi jasno odtehtajo tveganja (glejte poglavje 4.3). Lečeči zdravnik mora pred zdravljenjem razmisliti o izvedbi preiskave z EKG.

Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo v celoti upoštevati zahtevane varnostne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja se mora zdravnik po svojih najboljših močeh prepričati, da pri bolniku še nikoli ni prišlo do neželene hematološke reakcije na klozapin, zaradi katere je bilo treba prekiniti zdravljenje. Recepti ne smejo biti izdani za obdobje, ki traja dlje od obdobja med dvema preiskavama krvne slike.

Uporabo zdravila Klozapin Accord je treba takoj prekiniti, če se kadar koli v času zdravljenja s klozapinom zniža število levkocitov pod $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali absolutno število nevtrofilcev pod

1500/mm³ (1,5 x 10⁹/l). Bolniki, pri katerih je do prekinitve zdravljenja z zdravilom Klozapin Accord prišlo zaradi znižanega števila levkocitov ali znižanega absolutnega števila nevtrofilcev, klozapina več ne smejo prejemati.

Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika, ki prejema klozapin, opomniti, naj nemudoma obvesti lečečega zdravnika, če bi opazil kakršne koli začetne znake okužbe. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki tožijo o težavah, podobnih gripi, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto grlo, in pri drugih znakih okužbe, ki bi lahko kazali na nevtropenijo. Bolnike in njihove negovalce je treba poučiti, da mora biti v primeru pojava katerega od navedenih simptomov takoj izveden pregled krvne slike. Priporočeno je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, shranjujejo vse bolnikove izvide krvnih slik in sprejmejo vse potrebne ukrepe, da tak bolnik v prihodnje ne bi pomotoma znova prejel učinkovine.

Bolnike z anamnezo primarne okvare kostnega mozga se lahko zdravi samo, če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje. Pred začetkom zdravljenja s klozapinom jih mora natančno pregledati hematolog.

Bolnikom, ki imajo nizko število levkocitov zaradi benigne etnične nevtropenije, je treba posvetiti posebno pozornost. Pri teh bolnikih je zdravljenje s klozapinom dovoljeno začeti samo s privolitvijo hematologa.

Spremljanje števila levkocitov in absolutnega števila nevtrofilcev

V roku 10 dni pred začetkom zdravljenja s klozapinom je treba določiti število levkocitov in diferencialno krvno sliko, s čimer se zagotovi, da bodo klozapin prejeli samo bolniki z normalnim številom levkocitov in normalnim absolutnim številom nevtrofilcev (s številom levkocitov $\geq 3500/\text{mm}^3$ (3,5 x 10⁹/l) in z absolutnim številom nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ (2,0 x 10⁹/l)). Po začetku zdravljenja s klozapinom je treba v prvih 18 tednih število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev določati in spremljati redno vsak teden, zatem pa vsaj vsake štiri tedne.

Spremljanje se mora nadaljevati ves čas zdravljenja in vsaj 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja s klozapinom ali do hematološkega okrevanja (glejte »Znižano število levkocitov/znižano absolutno število nevtrofilcev« spodaj). Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika opozoriti, da se mora posvetovati s svojim zdravnikom takoj, ko opazi kakršne koli znake okužbe, zvišano telesno temperaturo, vneto grlo ali druge gripi podobne simptome. Če se pojavijo kakršni koli simptomi ali znaki okužbe, je treba nemudoma določiti število levkocitov in diferencialno krvno sliko.

Znižano število levkocitov/znižano absolutno število nevtrofilcev

Če se med zdravljenjem s klozapinom število levkocitov zniža na vrednost med 3500/mm³ (3,5 x 10⁹/l) in 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) ali absolutno število nevtrofilcev zniža na vrednost med 2000/mm³ (2,0 x 10⁹/l) in 1500/mm³ (1,5 x 10⁹/l), je treba izvajati hematološke preiskave vsaj dvakrat tedensko, dokler se bolnikovo število levkocitov ne ustali na vrednosti najmanj v okviru 3000–3500/mm³ (3,0–3,5 x 10⁹/l), absolutno število nevtrofilcev pa na vrednosti najmanj v okviru 1500–2000/mm³ (1,5–2,0 x 10⁹/l).

Uporabo zdravila Klozapin Accord je treba takoj prekiniti, če se v času zdravljenja s klozapinom zniža število levkocitov pod 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) ali absolutno število nevtrofilcev pod 1500/mm³ (1,5 x 10⁹/l). V teh primerih je treba nato vsak dan določati število levkocitov in diferencialno krvno sliko, bolnike pa skrbno spremljati glede gripi podobnih simptomov ali drugih simptomov, ki bi lahko kazali na prisotnost okužbe.

Hematološke vrednosti je priporočljivo potrditi z dvakratnim določanjem krvne slike v dveh zaporednih dneh, vendar je treba zdravljenje s klozapinom prekiniti že po prvem izvidu krvne slike.

Po prekinitvi zdravljenja s klozapinom je treba spremljati hematološke izvide do hematološkega okrevanja.

Preglednica 1

| Število krvnih celic | | Potreben ukrep |
|--|--|---|
| število levkocitov/mm ³ (/l) | absolutno število nevtrofilcev/mm ³ (/l) | |
| ≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 ⁹) | ≥ 2000 (≥ 2,0 x 10 ⁹) | nadaljevanje zdravljenja s klozapinom |
| med ≥ 3000 in < 3500 (≥ 3,0 x 10 ⁹ in < 3,5 x 10 ⁹) | med ≥ 1500 in < 2000 (≥ 1,5 x 10 ⁹ in < 2,0 x 10 ⁹) | nadaljevanje zdravljenja s klozapinom, preiskava krvi dvakrat na teden do stabilizacije ali izboljšanja števila |
| < 3000 (< 3,0 x 10 ⁹) | < 1500 (< 1,5 x 10 ⁹) | takojšnja prekinitev zdravljenja s klozapinom, preiskava krvi vsak dan do izboljšanja hematoloških nepravilnosti, spremljanje glede okužb; bolnik več ne sme prejemati zdravila |

Če se po prekinitvi zdravljenja s klozapinom nadalje znižata število levkocitov pod 2000/mm³ (2,0 x 10⁹/l) ali absolutno število nevtrofilcev pod 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l), mora obvladovanje tega stanja voditi izkušen hematolog.

Prekinitev zdravljenja iz hematoloških razlogov

Bolniki, pri katerih je do prekinitve zdravljenja z zdravilom Klozapin Accord prišlo zaradi znižanega števila levkocitov ali znižanega absolutnega števila nevtrofilcev (glejte zgoraj), klozapina več ne smejo prejemati.

Priporočeno je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, shranjujejo vse bolnikove izvide krvnih slik in sprejmejo vse potrebne ukrepe, da tak bolnik v prihodnje ne bi pomotoma znova prejel učinkovine.

Prekinitev zdravljenja iz drugih razlogov

Bolnikom, ki so klozapin prejemali več kot 18 tednov in so zdravljenje prekinili za več kot 3 dni, a za manj kot 4 tedne, je treba število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev enkrat tedensko določati še naslednjih 6 tednov. Če ne pride do hematoloških nepravilnosti, se lahko s spremljanjem krvne slike nadaljuje v intervalih, ki niso daljši od 4 tednov. Če je bilo zdravljenje s klozapinom prekinjeno za 4 tedne ali dlje, je tedensko spremljanje potrebno še naslednjih 18 tednov zdravljenja, odmerek pa je treba ponovno titrirati (glejte poglavje 4.2).

Drugi previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, dsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Eozinofilija

V primeru **eozinofilije** je priporočena prekinitev zdravljenja s klozapinom, če se število eozinofilcev zviša nad 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l). Zdravljenje se lahko nadaljuje šele, ko se število eozinofilcev zniža pod 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l).

Trombocitopenija

V primeru **trombocitopenije** je priporočena prekinitev zdravljenja s klozapinom, če se število trombocitov zniža pod 50.000/mm³ (50 x 10⁹/l).

Srčno-žilne bolezni

Pri zdravljenju s klozapinom se lahko pojavi **ortostatska hipotenzija**, s sinkopo ali brez nje. V redkih primerih je kolaps lahko zelo globok in spremlja ga lahko zastoj srca in/ali dihanja. Do teh dogodkov pogosteje pride pri sočasni uporabi benzodiazepina ali drugega psihotropnega sredstva (glejte poglavje 4.5) in med začetno titracijo odmerka v povezavi s hitrim povečanjem odmerka. V zelo redkih primerih se lahko pojavijo že po prvem odmerku. Pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje s

klozapinom, je zato potreben skrben zdravniški nadzor. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je v prvih tednih zdravljenja potrebno merjenje krvnega tlaka v stoječem in ležečem položaju.

Analiza baz varnostnih podatkov kaže, da je lahko uporaba klozapina povezana s povečanim tveganjem za **miokarditis** kadar koli med zdravljenjem, a zlasti v prvih dveh mesecih. V nekaterih primerih se je miokarditis končal s smrtjo. V povezavi z uporabo klozapina so poročali tudi o **perikarditisu/perikardialnem izlivu** in **kardiomiopatiji**. Tudi med temi primeri je bilo nekaj smrtnih.

Na miokarditis in kardiomiopatijo je treba pomisliti pri bolnikih, pri katerih prihaja do persistentne tahikardije v mirovanju, zlasti v prvih dveh mesecih zdravljenja, in/ali do palpitacij, aritmije, bolečine v prsnem košu in drugih znakov in simptomov srčnega popuščanja (npr. do nepojasnjene utrujenosti, dispneje, tahipneje) ali do simptomov, ki so podobni tistim pri miokardnem infarktu. Drugi simptomi, ki so lahko prisotni poleg navedenih, vključujejo gripi podobne simptome. Pri sumu na miokarditis ali kardiomiopatijo je treba zdravljenje s klozapinom takoj prekiniti in bolnika takoj napotiti h kardiologu.

Pri bolnikih, pri katerih je pri zdravljenju s klozapinom diagnosticirana kardiomiopatija, se lahko pojavi insuficienca mitralne zaklopke. V primerih kardiomiopatije, povezane z zdravljenjem s klozapinom, so poročali o mitralni insuficienci. V teh primerih insuficiencie mitralne zaklopke so poročali o blagi ali zmerni mitralni regurgitaciji na dvodimenzionalni ehokardiografiji (2DEcho) (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, pri katerih se zaradi uporabe klozapina pojavita miokarditis ali kardiomiopatija, klozapina ne smejo več prejemati.

Miokardni infarkt

V obdobju trženja so poročali o primerih **miokardnega infarkta**, vključno s smrtnimi primeri. Pri večini teh primerov je bilo zaradi resnih predhodno obstoječih srčnih bolezni in verjetnih drugih vzrokov težko izvesti oceno vzročne povezave.

Podaljšanje intervala QT

Kot pri drugih antipsihotikih je pri zdravljenju bolnikov z ugotovljenimi srčno-žilnimi boleznimi ali z družinsko anamnezo **podaljšanja intervala QT** potrebna previdnost.

Kot pri drugih antipsihotikih je pri predpisovanju klozapina skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, potrebna previdnost.

Cerebrovaskularni neželeni dogodki

V randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih so pri bolnikih z demenco, ki so uporabljali nekatere atipične antipsihotike, opazili približno 3-krat večje tveganje za **cerebrovaskularne neželene dogodke**. Mehanizem povečanja tega tveganja ni znan. Povečanega tveganja pri drugih antipsihotikih oziroma drugih skupinah bolnikov ni mogoče izključiti. Pri uporabi klozapina pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je potrebna previdnost.

Tveganje za tromboembolizem

Ker je lahko klozapin povezan s **tromboembolizmom**, se je treba imobilizaciji bolnikov izogibati. V povezavi z antipsihotiki so poročali o primerih venskega tromboembolizma (VTE). Ker imajo bolniki, zdravljeni z antipsihotiki, pogosto prisotne dejavnike tveganja za VTE, je pred in med zdravljenjem s klozapinom treba identificirati vse možne dejavnike tveganja za VTE in uvesti preventivne ukrepe.

Epileptični napadi

Bolnike z anamnezo epileptičnih napadov je treba med zdravljenjem s klozapinom natančno opazovati, saj so poročali o epileptičnih napadih, do katerih je prišlo v odvisnosti od velikosti

odmerka. V teh primerih je treba zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2) in po potrebi začeti z antikonvulzivnim zdravljenjem.

Antiholinergični učinek

Klozapin deluje antiholinergično, kar lahko povzroča različne neželene učinke po vsem telesu. Pri bolnikih s **povečano prostato** in z **glavkomom z zaprtim zakotjem** je potrebno skrbno spremljanje. Klozapin je bil verjetno zaradi svojih antiholinergičnih lastnosti povezan z **motnjami črevesne peristaltike** različnih stopenj, ki segajo od **zaprtja** do **črevesne zapore, impaktiranega blata, paralitičnega ileusa, megakolona in črevesnega infarkta/ishemije** (glejte poglavje 4.8). V redkih primerih so se ti primeri končali s smrtjo. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga zdravila, za katera je znano, da povzročajo zaprtje (zlasti zdravila z antiholinergičnim delovanjem, kot so nekateri antipsihotiki, antidepresivi in antiparkinsoniki), pri bolnikih, ki so že imeli katero od bolezni debelega črevesa ali so prestali operacijo v spodnjem delu trebuha, saj lahko pride do poslabšanja stanja. Zaprtje je zelo pomembno prepoznati in ga aktivno zdraviti.

Zvišana telesna temperatura

Med zdravljenjem s klozapinom lahko pri bolnikih pride do prehodnega **zvišanja telesne temperature** nad 38 °C, z najvišjo pojavnostjo v prvih 3 tednih zdravljenja. To zvišanje telesne temperature je običajno benigno. V nekaterih primerih je lahko povezano z zvišanjem ali znižanjem števila levkocitov. Bolnike z zvišano telesno temperaturo je treba skrbno pregledati in izključiti možnost okužbe ali razvoja agranulocitoze. Pri zelo zvišani telesni temperaturi je treba pomisliti na možnost **nevroleptičnega malignega sindroma (NMS)**. V primeru potrjene diagnoze NMS je treba klozapin takoj ukiniti in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

Padci

Klozapin lahko povzroči epileptične napade, zaspanost, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, kar lahko povzroči padce in posledično zlome ali druge poškodbe. Pri bolnikih z boleznimi, stanji ali zdravili, ki bi lahko poslabšali te učinke, ocenite tveganje za padce na začetku zdravljenja z antipsihotiki in ponavljajoče pri bolnikih z dolgoročno antipsihotično terapijo.

Presnovne spremembe

Atipične antipsihotike, vključno s klozapinom, povezujejo s presnovnimi spremembami, ki lahko povečajo tveganje za srčno-žilne/cerebrovaskularne zaplete. Te presnovne spremembe lahko vključujejo hiperglikemijo, dislipidemijo in povečanje telesne mase. Čeprav lahko atipični antipsihotiki povzročijo nekatere presnovne spremembe, ima vsako zdravilo v tej skupini specifičen profil.

Hiperglikemija

Med zdravljenjem s klozapinom so redko poročali o moteni toleranci za glukozo in/ali o razvoju nove oziroma poslabšanju že prisotne sladkorne bolezni. Mehanizem te možne povezave še ni bil ugotovljen. Pri bolnikih brez hiperglikemije v anamnezi so zelo redko poročali o primerih hude hiperglikemije s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo, med katerimi se jih je nekaj končalo s smrtjo. Kasneje zbrani podatki so pokazali, da je motena toleranca za glukozo po prekinitvi zdravljenja s klozapinom izzvenela in se znova pojavila po ponovni uvedbi klozapina. Bolnike, ki imajo potrjeno diagnozo sladkorne bolezni in začnejo zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki, je treba redno spremljati glede morebitnega poslabšanja uravnavanja glukoze.

Bolnikom, ki imajo dejavnike tveganja za sladkorno bolezen (npr. debelost, družinsko anamnezo sladkorne bolezni) in začnejo zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki, je treba na začetku zdravljenja in periodično med zdravljenjem izmeriti vrednost glukoze v krvi na tešče. Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem z atipičnimi antipsihotiki pojavijo simptomi hiperglikemije, je treba izmeriti vrednost glukoze v krvi na tešče. V nekaterih primerih je po prekinitvi uporabe atipičnih antipsihotikov hiperglikemija izzvenela, nekateri bolniki pa so kljub ukinitvi zdravila, ki naj bi povzročalo težave, potrebovali nadaljnje antidiabetično zdravljenje. Pri bolnikih, pri katerih aktivno zdravljenje hiperglikemije ni uspešno, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s klozapinom.

Dislipidemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, vključno s klozapinom, so opažali neželene spremembe vrednosti lipidov. Pri bolnikih, ki uporabljajo klozapin, je priporočeno klinično spremljanje, vključno z določanjem izhodiščne vrednosti lipidov in s periodičnimi kontrolnimi meritvami vrednosti lipidov.

Povečanje telesne mase

Pri uporabi atipičnih antipsihotikov, vključno s klozapinom, so opažali povečanje telesne mase. Priporočeno je klinično spremljanje telesne mase.

Povratni in odtegnitveni učinki

Po nenadni prekinitvi zdravljenja s klozapinom so poročali o akutnih odtegnitvenih reakcijah, zato je priporočena postopna prekinitev zdravljenja. Če je nenadna prekinitev potrebna (npr. zaradi levkopenije), je treba bolnika skrbno opazovati glede morebitne ponovitve psihotičnih simptomov in povratnih holinergičnih simptomov, kot so obilno znojenje, glavobol, navzea, bruhanje in diareja.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Bolniki s stabilno obstoječo boleznijo jeter lahko jemljejo klozapin, vendar morajo redno opravljati teste delovanja jeter. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem s klozapinom razvijejo simptomi možne **disfunkcije jeter**, kot so navzea, bruhanje in/ali anoreksija, je treba takoj opraviti teste jetrne funkcije. Če je zvišanje vrednosti klinično pomembno (več kot 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti) ali če se pojavijo simptomi zlatenice, moramo zdravljenje s klozapinom prekiniti. Zdravljenje lahko znova začnemo šele, ko so rezultati testov delovanja jeter normalni (glejte »Ponovna uvedba zdravljenja« v poglavju 4.2). V teh primerih je po ponovni uvedbi klozapina potrebno skrbno spremljanje delovanja jeter.

Bolniki, stari 60 let ali več

Pri bolnikih, starih 60 let ali več, je za začetek zdravljenja priporočena uporaba manjšega odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravljenju s klozapinom lahko pride do ortostatske hipotenzije, poročali pa so tudi o tahikardiji, ki je lahko dolgotrajna. Bolniki, stari 60 let ali več, zlasti tisti s slabšo kardiovaskularno funkcijo, so lahko za te učinke dovzetnejši.

Poleg tega so lahko bolniki, stari 60 let ali več, še posebej dovzetni za antiholinergične učinke klozapina, kot sta zastoj urina in zaprtje.

Povečana umrljivost pri starejših ljudeh z demenco:

Podatki dveh velikih opazovalnih študij kažejo, da je pri starejših ljudeh, ki imajo demenco in prejemajo antipsihotike, tveganje za smrt nekoliko povečano v primerjavi s tistimi, ki se z njimi ne zdravijo. Za zanesljivo in natančno oceno višine tveganja ni dovolj podatkov, vzrok povečanja tveganja pa ni znan.

Zdravilo Klozapin Accord ni odobreno za zdravljenje z demenco povezanih vedenjskih motenj.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije za sočasno uporabo

Sočasno z zdravilom Klozapin Accord se ne sme uporabljati učinkovin, za katere je zelo verjetno, da lahko povzročijo depresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.3).

Sočasno z zdravilom Klozapin Accord se ne sme uporabljati dolgotrajno delujočih antipsihotikov v depo oblikah (ki imajo mielosupresivni potencial), saj jih ni mogoče hitro odstraniti iz telesa, kadar je to potrebno, npr. v primeru nevtropenije (glejte poglavje 4.3).

Sočasno s klozapinom se ne sme uživati alkohola, ker lahko pride do izrazitejše sedacije.

Previdnostni ukrepi, vključno s prilagajanjem odmerkov

Klozapin lahko okrepi centralno delovanje zdravil, ki zavirajo delovanje centralnega živčevja, kot so narkotiki, antihistaminiki in benzodiazepini. Pri uvajanju klozapina pri bolnikih, ki jemljejo benzodiazepine ali katero drugo psihotropno zdravilo, je priporočena posebna previdnost. Pri teh bolnikih lahko pride do povečanega tveganja za cirkulatorni kolaps, ki je v redkih primerih lahko močno izražen in se lahko konča z zastojem srca in/ali dihanja. Ni znano, ali se zastoj srca oziroma dihanja lahko prepreči s prilagajanjem odmerka.

Pri sočasni uporabi učinkovin z antiholinergičnim ali hipotenzivnim delovanjem oziroma učinkovin, ki zavirajo dihanje, je zaradi možnosti aditivnega delovanja previdnost bistvenega pomena.

Klozapin lahko zaradi svojih anti-alfaadrenergičnih lastnosti zmanjša hipertenzivni učinek noradrenalina ali drugih zdravil s pretežno alfaadrenergičnim delovanjem in nasprotuje presornemu delovanju adrenalina.

Sočasna uporaba učinkovin, za katere je znano, da zavirajo aktivnost nekaterih izoencimov citokroma P450, lahko poveča ravni klozapina in njegov odmerek bo za preprečevanje neželenih učinkov morda treba zmanjšati. To je zlasti pomembno pri uporabi zaviralcev CYP 1A2, kot so kofein (glejte spodaj), perazin in selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina fluvoksamin. Nekateri drugi zaviralci ponovnega privzema serotonina, kot so fluoksetin, paroksetin in v manjši meri sertralin, so zaviralci CYP 2D6, zato so pri njih pomembnejše farmakokinetične interakcije s klozapinom manj verjetne. Čeprav so o nekaterih poročali, so prav tako le malo verjetne farmakokinetične interakcije z zaviralci CYP 3A4, kot so azolni antimikotiki, cimetidin, eritromicin in zaviralci proteaz. Hormonski kontraceptivi (vključno s kombinacijami estrogena in progesterona in tistimi, ki vsebujejo samo progesteron) so zaviralci CYP 1A2, CYP 3A4 in CYP 2C19. Ob začetku ali prekinitvi jemanja hormonskih kontraceptivov je zato v nekaterih primerih treba prilagoditi odmerjanje klozapina glede na individualne zdravstvene potrebe. Ker vnos kofeina poveča plazemsko koncentracijo klozapina, 5-dnevno obdobje brez kofeina pa jo zmanjša za skoraj 50 %, je pri spreminjanju navad uživanja kofeina v nekaterih primerih treba spremeniti odmerjanje klozapina. Pri nenadni opustitvi kajenja se lahko plazemska koncentracija klozapina poveča, kar lahko poveča obseg neželenih učinkov.

Poročali so o primerih interakcije med citalopramom in klozapinom, kar bi lahko povečalo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča klozapin. Narave te interakcije še niso povsem pojasnili.

Sočasna uporaba učinkovin, za katere je znano, da inducirajo encime citokroma P450, lahko zmanjša plazemsko koncentracijo klozapina in s tem zmanjša njegovo učinkovitost. Med učinkovinami, za katere je znano, da inducirajo aktivnost encimov citokroma P450 in za katere so poročali o interakcijah s klozapinom, so na primer karbamazepin (ki ga zaradi njegovega mielosupresivnega potenciala ni primerno uporabljati sočasno s klozapinom), fenitoin in rifampicin. Znani induktorji CYP1A2, kot je omeprazol, lahko zmanjšajo koncentracijo klozapina. Pri uporabi v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba upoštevati, da se lahko učinkovitost klozapina zmanjša.

Drugo

Sočasna uporaba litija ali drugih zdravil, ki delujejo na centralno živčevje, lahko poveča tveganje za razvoj nevroleptičnega malignega sindroma (NMS).

Pri sočasni uporabi klozapina in valprojske kisline obstajajo redka, a resna poročila o epileptičnih napadih, med drugim tudi o pojavu epileptičnih napadov pri bolnikih brez epilepsije in o posameznih

primerih delirija. Ti učinki so lahko posledica farmakodinamične interakcije, katere mehanizem ni ugotovljen.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi učinkovinami, ki so zaviralci ali induktorji izoencimov citokroma P450. S tricikličnimi antidepresivi, s fenotiazini in z antiaritmiki skupine 1_C, za katere je znano, da se vežejo na citokrom P450 2D6, doslej niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Kot pri drugih antipsihotikih je pri predpisovanju klozapina skupaj z zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc ali povzročajo elektrolitsko neravnovesje, potrebna previdnost.

V spodnji preglednici 2 je prikazan splošen pregled interakcij, ki naj bi bile pri klozapinu najpomembnejše. Seznam ni izčrpen.

Preglednica 2: Pregled najpogostejših interakcij s klozapinom

| Zdravilo | Interakcija | Opombe |
|---|--|--|
| Zaviralci kostnega mozga (npr. karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamidi (npr. kotrimoksazol), pirazolonski analgetiki (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksična zdravila in dolgotrajno delujoči antipsihotiki v obliki depo injekcij | Interakcija poveča tveganje za supresijo kostnega mozga in/ali njeno stopnjo. | Klozapina se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da lahko zavirajo delovanje kostnega mozga (glejte poglavje 4.3). |
| Benzodiazepini | Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za cirkulatorni kolaps, ki se lahko konča z zastojem srca in/ali dihanja. | Čprav pride do tega le redko, je pri sočasni uporabi teh zdravil priporočena previdnost. Podatki iz poročil kažejo, da do zastoja in kolapsa dihanja pogosteje pride na začetku uporabe te kombinacije zdravil oziroma pri dodajanju klozapina ustaljeni shemi zdravljenja z benzodiazepinom |
| Antiholinergiki | Klozapin krepi delovanje teh zdravil z aditivnim antiholinergičnim delovanjem. | Bolnike je treba opazovati glede antiholinergičnih neželenih učinkov, npr. zaprtja, zlasti če uporabljajo zdravilo za pomoč pri umirjanju hipersalivacije. |
| Antihipertenzivi | Klozapin lahko zaradi svojega antagonističnega delovanja na simpatikomimetike okrepi hipotenzivno delovanje teh zdravil. | Pri sočasni uporabi klozapina z antihipertenzivi je priporočena previdnost. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipotenzijo, zlasti v obdobju titracije začetnega odmerka. |
| Alkohol, zaviralci monoaminooksidaze, zaviralci centralnega živčevja, vključno z narkotiki in benzodiazepini | Okrepi centralno delovanje. V kombinaciji s temi učinkovinami dodatno zavira delovanje centralnega živčevja in vpliva na izvajanje kognitivnih in motoričnih dejavnosti. | Pri sočasni uporabi klozapina z drugimi zdravili, ki delujejo na centralno živčevje, je priporočena previdnost. Bolnike je treba opozoriti na možnost dodatnega sedativnega delovanja in jim odsvetovati vožnjo in upravljanje s stroji. |

| | | |
|---|--|--|
| Učinkovine, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine (npr. varfarin in digoksin) | Klozapin lahko povzroči povečano plazemsko koncentracijo teh učinkovin, ker jih izpodriva z beljakovin v plazmi. | Bolnike je treba spremljati glede neželenih učinkov zaradi teh učinkovin in po potrebi prilagoditi odmerke učinkovin, ki se vežejo na beljakovine. |
| Fenitoin | Dodajanje fenitoina shemi zdravljenja s klozapinom lahko povzroči zmanjšanje plazemske koncentracije klozapina. | Če je uporaba fenitoina nujna, je treba bolnika natančno spremljati glede slabšanja ali ponovitve psihotičnih simptomov. |
| Litij | Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za razvoj nevroleptičnega malignega sindroma (NMS). | Opazujte glede znakov in simptomov NMS. |
| Učinkovine, ki inducirajo CYP1A2 (npr. omeprazol) | Sočasna uporaba lahko zmanjša koncentracijo klozapina. | Upoštevati je treba možnost manjše učinkovitosti klozapina. |
| Učinkovine, ki zavirajo CYP1A2, npr. fluvoksamin, kofein, ciprofloksacin, perazin ali hormonski kontraceptivi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19) | Sočasna uporaba lahko poveča koncentracijo klozapina. | Možnost za povečan obseg neželenih učinkov. Pozornost je potrebna tudi pri prekinitvi sočasne uporabe zdravil, ki zavirajo CYP1A2 ali CYP3A4, saj lahko pride do zmanjšanja koncentracije klozapina. Učinek zaviranja CYP2C19 je lahko minimalen. |

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za klozapin je na voljo le omejen obseg kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so mu bile izpostavljene. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno s klozapinom), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se po porodu razlikujejo po resnosti in trajanju. Pri teh novorojenčkih so poročali o agitaciji, hipertenziji, hipotenziji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski ali motnjah hranjenja. Posledično je novorojenčke treba skrbno nadzorovati.

Dojenje

Študije na živalih kažejo, da klozapin prehaja v materino mleko in vpliva na dojenega otroka, zato matere, ki prejemajo klozapin, ne smejo dojiti.

Plodnost

Omejeni podatki o vplivu klozapina na plodnost pri ljudeh ne omogočajo dokončnih zaključkov. Pri podganjih samcih in samicah klozapin ni vplival na plodnost pri odmerjanju do 40 mg/kg, kar pri ljudeh ustreza odmerku 6,4 mg/kg oziroma približno eni tretjini največjega dovoljenega odmerka za odraslo osebo.

Ženske v rodni dobi

Pri prehodu z drugih antipsihotikov na klozapin se lahko spet vzpostavi normalna menstruacija. Pri ženskah, ki lahko zanosijo, je zato treba poskrbeti za ustrezno kontracepcijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker klopazin deluje sedativno in znižuje prag za pojav epileptičnih napadov, se morajo bolniki izogibati opravljanju dejavnosti, kot sta vožnja in upravljanje strojev, zlasti v prvih tednih zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Večino neželenih učinkov klopazina je mogoče predvideti iz njegovih farmakoloških lastnosti. Pomembna izjema je njegova nagnjenost k povzročanju agranulocitoze (glejte poglavje 4.4). Zaradi tega tveganja mora njegova uporaba ostati omejena na bolnike s terapevtsko rezistentno shizofrenijo in tiste s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, kadar standardno zdravljenje ni bilo uspešno (velja samo za 25-, 50- in 100-miligramske tablete). Preiskave krvi so ključen del oskrbe bolnikov, ki prejemajo klopazin, zdravnik pa mora pomisliti tudi na možnost drugih redkih, a resnih neželenih učinkov, ki jih v zgodnji fazi lahko odkrije samo s pozornim opazovanjem in spraševanjem bolnika ter tako prepreči obolevnost in umrljivost.

Najresnejši neželeni učinki, do katerih pride pri uporabi klopazina, so agranulocitoza, epileptični napadi, srčno-žilni učinki in zvišana telesna temperatura (glejte poglavje 4.4). Najpogostejši neželeni učinki so zaspanost/sedacija, omotica, tahikardija, zaprtje in hipersalivacija.

Podatki na osnovi izkušenj iz kliničnih preskušanj kažejo, da so deleži bolnikov, ki so zdravljenje s klopazinom prekinili zaradi neželenega učinka, kamor štejemo samo tiste, ki jih je upravičeno mogoče pripisati klopazinu, zelo različni (od 7,1 do 15,6 %). Med pogostejšimi dogodki, ki so bili označeni kot vzrok prekinitve zdravljenja, so bili levkopenija, somnolenca, omotica (brez vrtoglavice) in psihotične motnje.

Kri in limfatični sistem

Zdravljenje s klopazinom je tesno povezano s tveganjem za razvoj granulocitopenije in agranulocitoze. Kljub temu, da agranulocitoza po prenehanju zdravljenja običajno izzveni, se lahko razvije v sepsa in konča s smrtjo. Ker je za preprečevanje razvoja življenjsko nevarne agranulocitoze potrebna takojšnja prekinitve zdravljenja, je spremljanje števila levkocitov v krvi obvezno (glejte poglavje 4.4). V spodnji preglednici 3 je povzeta ocena pogostnosti agranulocitoze v posameznih obdobjih zdravljenja s klopazinom.

Preglednica 3: Ocena pogostnosti agranulocitoze¹

| Obdobje zdravljenja | Pogostnost agranulocitoze na 100.000 oseb-tednov² opazovanja |
|---|--|
| od začetka zdravljenja do konca 18. tedna | 32,0 |
| 19.–52. teden | 2,3 |
| od 53. tedna dalje | 1,8 |

¹ Po izkušnjah, zbranih med letoma 1989 in 2001 v okviru doživljenjskega registra Britanske službe za spremljanje bolnikov, zdravljenih s klopazinom (UK Clozapine Patient Monitoring Service).

² Enota oseba-čas je vsota posameznih časovnih enot, ko so bili bolniki iz registra izpostavljeni klopazinu, preden je prišlo do agranulocitoze. Primer: 100.000 oseb-tednov bi lahko pomenilo 1000 bolnikov, ki so v registru bili 100 tednov (100 x 1000 = 100.000), ali pa 200 bolnikov, ki so v registru bili 500 tednov (200 x 500 = 100.000), preden je prišlo do agranulocitoze.

Po izkušnjah, zbranih v okviru doživljenjskega registra Britanske službe za spremljanje bolnikov, zdravljenih s klopazinom (v obdobju 0–11,6 let med letoma 1989 in 2001), znaša kumulativna incidenca agranulocitoze 0,78 %. V večini primerov (v približno 70 %) je do agranulocitoze prišlo v prvih 18 tednih zdravljenja.

Presnovne in prehranske motnje

Med zdravljenjem s klopazinom so redko poročali o moteni toleranci za glukozo in/ali o razvoju nove oziroma poslabšanju že prisotne sladkorne bolezni. Pri bolnikih, ki so prejeli klopazin in v anamnezi niso imeli hiperglikemije, so poročali o zelo redkih primerih hude hiperglikemije, ki je v nekaterih primerih vodila v ketoacidozo/hiperosmolarno komo. Pri večini bolnikov so se po prekinitvi zdravljenja s klopazinom vrednosti glukoze normalizirale, v nekaj primerih pa se je hiperglikemija ponovila pri ponovni uvedbi zdravila. Čeprav so bili pri večini bolnikov prisotni dejavniki tveganja za od insulina neodvisno sladkorno bolezen, so hiperglikemijo zabeležili tudi pri bolnikih brez dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Zelo pogosti neželeni učinki vključujejo zaspanost/sedacijo in omotico.

Klopazin lahko povzroča spremembe v EEG, vključno s pojavom kompleksov trn-val. V odvisnosti od odmerka znižuje prag za pojav epileptičnih napadov in lahko sproži mioklonične ali generalizirane krče. Do teh simptomov pogosteje prihaja pri hitrem povečevanju odmerka in pri bolnikih, ki že imajo epilepsijo. V teh primerih je treba zmanjšati odmerek in po potrebi uvesti antikonvulzivno zdravljenje. Izogibati se je treba uporabi karbamazepina, saj bi lahko zaviral delovanje kostnega mozga. Pri uporabi drugih antikonvulzivov je treba upoštevati možnost farmakokinetičnih interakcij. Pri bolnikih, ki prejema klopazin, lahko v redkih primerih pride do delirija.

V zelo redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli klopazin in se sočasno zdravili z drugimi antipsihotičnimi zdravili, poročali o tardivni diskineziji. Pri bolnikih, pri katerih se je tardivna diskinezija razvila med zdravljenjem z drugimi antipsihotiki, je med zdravljenjem s klopazinom prišlo do izboljšanja.

Srčne bolezni

Zlasti v prvih tednih zdravljenja lahko pride do tahikardije in posturalne hipotenzije s sinkopo ali brez nje. Na prevalenco in resnost hipotenzije vplivata hitrost in obseg titriranja odmerka. Pri uporabi klopazina so poročali o cirkulatornem kolapsu zaradi izrazite hipotenzije, povzročene zlasti z agresivnim titriranjem odmerka, z možnimi resnimi posledicami, kot sta zastoj srca ali dihanja.

Pri manjšem delu bolnikov, ki so prejeli klopazin, je prišlo do sprememb EKG, ki so podobne spremembam pri jemanju drugih antipsihotikov, vključno z depresijo spojnice S-T in znižanjem ali obratom vala T. Spremembe so se po prekinitvi zdravljenja s klopazinom normalizirale. Klinični pomen teh sprememb ni jasen, vendar so jih opažali pri bolnikih z miokarditisom, ki ga je zato treba upoštevati.

Poročali so o posameznih primerih srčnih aritmij, perikarditisa/perikardialnega izliva in miokarditisa, med katerimi je bilo nekaj smrtnih. V večini primerov se je miokarditis pojavil v roku 2 mesecev od začetka zdravljenja s klopazinom. Kardiomiopatija se je običajno pojavila kasneje tekom zdravljenja.

Poročali so, da je v nekaterih primerih miokarditisa prišlo tudi do eozinofilije (približno v 14 %) in perikarditisa/perikardialnega izliva, ni pa znano, ali bi eozinofilija lahko bila zanesljiv napovedni dejavnik za karditis.

Znaki in simptomi miokarditisa ali kardiomiopatije vključujejo persistentno tahikardijo v mirovanju, palpitacije, aritmije, bolečine v prsnem košu in druge znake in simptome srčnega popuščanja (npr. nepojasnjeno utrujenost, dispnejo, tahipnejo) ali simptome, ki so podobni tistim pri miokardnem infarktu. Drugi simptomi, ki so lahko prisotni poleg navedenih, vključujejo gripi podobne simptome.

Znano je, da lahko pri psihiatričnih bolnikih, ki prejema konvencionalna antipsihotična zdravila, pa tudi pri nezdravljenih psihiatričnih bolnikih, pride do nenadne nepojasnjene smrti. Pri bolnikih, ki so prejeli klopazin, so o primerih take smrti poročali zelo redko.

Žilne bolezni

Poročali so o redkih primerih trombembolizma.

Dihala

Zelo redko je prišlo do depresije ali zastoja dihanja s cirkulatornim kolapsom ali brez njega (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Prebavila

Zelo pogosto so opažali zaprtje in hipersalivacijo, pogosto pa navzeo in bruhanje. Zelo redko se lahko pojavi ileus (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje s klozapinom lahko v redkih primerih povzroči disfagijo. Pri bolnikih z disfagijo ali pri akutnem zaužitju prevelikega odmerka lahko pride do aspiracije zaužite hrane.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pojavi se lahko prehodno asimptomatsko zvišanje vrednosti jetrnih encimov, redko pa tudi hepatitis in zlatenica. Zelo redko so poročali o fulminantni nekrozi jeter. Ob pojavu zlatenice je treba zdravljenje s klozapinom prekiniti (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so poročali o akutnem pankreatitisu.

Bolezni ledvic

V povezavi z zdravljenjem s klozapinom so poročali o posameznih primerih akutnega intersticijskega nefritisa.

Motnje reprodukcije in dojk

Poročali so o zelo redkih primerih priapizma.

Splošne težave

Pri bolnikih, ki so klozapin prejeli kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z litijem ali z drugimi zdravili, ki delujejo na centralno živčevje, so poročali o primerih nevroleptičnega malignega sindroma (NMS).

Poročali so o akutnih odtegnitvenih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici:

V preglednici spodaj (preglednica 4) so povzeti neželeni učinki, o katerih so poročali spontano ali v okviru kliničnih študij.

Preglednica 4: Ocena pogostnosti neželenih dogodkov ob zdravljenju na podlagi spontanih poročil in poročil iz kliničnih preskušanj

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| Infekcije in parazitske bolezni | |
|---|--|
| neznana | Sepsa* |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | |
| pogosti | levkopenija/znižano število levkocitov/nevtropenija, eozinofilija, levkocitoza |
| občasni | agranulocitoza |
| redki | anemija |
| zelo redki | trombocitopenija, trombocitemija |
| Bolezni imunskega sistema | |
| neznana | angioedem*, levkocitoklastični vaskulitis*, izpuščaj zaradi zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)* |
| Bolezni endokrinega sistema | |

| | |
|--|--|
| neznana | psevdofeokromocitom* |
| Presnovne in prehranske motnje | |
| pogosti | povečanje telesne mase |
| redki | sladkorna bolezen, motena toleranca za glukozo, debelost* |
| zelo redki | hiperosmolarna koma, ketoacidoza, huda hiperglikemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija |
| Psihiatrične motnje | |
| pogosti | disartrijska |
| občasni | disfemija |
| redki | agitacija, nemir |
| Bolezni živčevja | |
| zelo pogosti | zaspanost/sedacija, omotica |
| pogosti | epileptični napadi/konvulzije/mioklonični krči, ekstrapiramidni simptomi, akatizija, tremor, okorelost, glavobol |
| občasni | nevroleptični maligni sindrom |
| redki | zmedenost, delirij |
| zelo redki | tardivna diskinezija, simptomi obsesivno-kompulzivne motnje |
| neznana | holinergični sindrom (po nenadni odtegnitvi)*, spremembe v EEG*, plevrotonus*, sindrom nemirnih nog* |
| Očesne bolezni | |
| pogosti | zamegljen vid |
| Srčne bolezni | |
| zelo pogosti | tahikardija |
| pogosti | spremembe v EKG |
| redki | cirkulatorni kolaps, aritmije, miokarditis, perikarditis/perikardialni izliv |
| zelo redki | kardiomiopatija, zastoj srca |
| neznana | miokardni infarkt*, **, miokarditis*, **, bolečina v prsih/angina pectoris*, atrijska fibrilacija*, palpitacije*, mitralna insuficienca, povezana s kardiomiopatijo v povezavi z klopazinom* |
| Žilne bolezni | |
| pogosti | sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija |
| redki | trombembolizem |
| neznana | hipotenzija*, venski trombembolizem |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | |
| redki | aspiracija zaužite hrane, pljučnica in okužba spodnjih dihal, ki se lahko konča s smrtjo, sindrom apneje v spanju* |
| zelo redki | depresija/zastoj dihanja |
| neznana | plevralni izliv*, zamašen nos* |
| Bolezni prebavil | |
| zelo pogosti | zaprtje, hipersalivacija |
| pogosti | navzea, bruhanje, anoreksija, suha usta |
| redki | disfagija |
| zelo redki | zapora črevesja/paralitični ileus/impaktirano blato, povečanje parotidne žleze |
| neznana | megakolon*, **, črevesni infarkt/ishemija*, **, intestinalna nekroza*, **, intestinalna razjeda*, ** in intestinalna perforacija*, **, diareja*, nelagodje v trebuhu/zgaga/dispepsija*, kolitis* |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | |
| pogosti | zvišane vrednosti jetrnih encimov |
| redki | pankreatitis, hepatitis, holestatski ikterus |
| zelo redki | fulminantna nekroza jeter |
| neznana | steatoza jeter*, nekroza jeter*, hepatotoksičnost*, fibroza jeter*, ciroza jeter*, bolezni jeter, vključno s tistimi jetrnimi dogodki, ki imajo življenjsko nevarne posledice, kot so poškodbe jeter (hepatične, holestatske in mešane), odpoved jeter, ki je lahko smrtna, in presaditev jeter* |
| Bolezni kože in podkožja | |
| zelo redki | kožne reakcije |
| neznana | motnje pigmentacije* |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | |

| | |
|---|---|
| neznana | Rabdomioliza*, mišična šibkost*, mišični krči*, bolečina v mišicah*, sistemski eritematozni lupus* |
| Bolezni sečil | |
| pogosti | zastoj urina, urinska inkontinenca |
| zelo redki | tubulointersticijski nefritis |
| neznana | odpoved ledvic*, nočno mokrenje* |
| Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju | |
| neznana | neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.6) |
| Motnje reprodukcije in dojk | |
| zelo redki | priapizem |
| neznana | retrogradna ejakulacija* |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | |
| pogosti | benigna hipertermija, motnje znojenja/uravnavanja temperature, zvišana telesna temperatura, utrujenost |
| zelo redki | nenadna nepojasnjena smrt |
| neznana | poliserozitis* |
| Preiskave | |
| redki | zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze |
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih | |
| neznana | padci (povezani z epileptičnimi napadi, ki jih sproži klopazin, zaspanostjo, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnostjo)* |

*Neželeni učinki, o katerih so poročali spontano v obdobju trženja zdravila in literaturi.

** Ti neželeni učinki so bili včasih smrtni.

Opažali so zelo redke primere ventrikularne tahikardije in podaljšanja intervala QT, ki je lahko povezano z razvojem torsades de pointes, vendar pri tem niso ugotovili nobene zanesljive vzročne povezave z uporabo tega zdravila.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na do zdaj dostopne podatke o izidih je smrtnost pri akutnem namernem ali nenamernem zaužitju prevelikih odmerkov klopazina okrog 12-odstotna. Večina smrtnih primerov je bila povezana s popuščanjem srca ali aspiracijsko pljučnico, do njih pa je prišlo pri odmerkih, ki so presegali 2000 mg. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so okrevali po odmerku, ki je presegal 10.000 mg, vendar je pri nekaj odraslih posameznikih, zlasti pri tistih, ki pred tem niso bili izpostavljeni klopazinu, že zaužitje odmerkov, ki niso presegali 400 mg, povzročilo življenjsko nevarno komatozno stanje in v enem primeru celo smrt. Pri majhnih otrocih je zaužitje odmerkov od 50 do 200 mg povzročilo močno sedacijo ali komo, ki pa se ni končala s smrtjo.

Znaki in simptomi

Zaspanost, letargija, arefleksija, koma, zmedenost, halucinacije, agitacija, delirij, ekstrapiramidni simptomi, hiperrefleksija, konvulzije, hipersalivacija, midriaza, zamegljen vid, nestabilnost telesne

temperature, hipotenzija, kolaps, tahikardija, srčne aritmije, aspiracijska pljučnica, dispneja, depresija ali zastoj dihanja.

Zdravljenje

Specifičnega antidota za klopazipin ni.

Izpiranje želodca in/ali dajanje aktivnega oglja v roku prvih 6 ur po zaužitju zdravila. Peritonealna dializa in hemodializa najverjetneje nista učinkoviti. Simptomatsko zdravljenje ob stalnem spremljanju delovanja srca, nadzoru dihanja, določanju koncentracij elektrolitov in acido-baznega ravnovesja. Pri zdravljenju hipotenzije se je treba izogibati uporabi adrenalina, ker obstaja možnost »adrenalinu nasprotnega« učinka.

Zaradi možnosti zapoznelih reakcij je potreben natančen zdravniški nadzor vsaj 5 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antipsihotiki; diazepini, oksazepini, tiazepini in oksepini, oznaka ATC: N05A H02

Mehanizem delovanja

Klopazipin je antipsihotično zdravilo, ki se razlikuje od klasičnih antipsihotikov.

V farmakoloških poskusih spojina ni povzročala katalepsije ali zavirala stereotipnega vedenja, povzročena z apomorfinom ali amfetaminom. Zdravilo šibko zavira dopaminske receptorje D₁, D₂, D₃ in D₅, močno pa lahko deluje na receptorje D₄.

Farmakodinamični učinki

Klopazipin deluje močno anti-alfaadrenergično, antiholinergično in antihistaminsko ter zavira reakcijo vzbujenja. Kaže tudi antiserotoninergične lastnosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Klopazipin pri bolnikih s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje z drugimi zdravili, klinično deluje tako, da povzroči hitro in izrazito sedacijo in deluje antipsihotično. V teh primerih se je v večini kratkotrajnih preskušanj pokazalo, da je klopazipin učinkovit pri lajšanju tako pozitivnih kot negativnih simptomov shizofrenije.

V odprtem kliničnem preskušanju, v katerega so vključili 319 na zdravljenje neodzivnih bolnikov in jih zdravili 12 mesecev, so klinično pomembno izboljšanje v prvem tednu zdravljenja opazili pri 37 % bolnikov, po 12 mesecih pa pri nadaljnjih 44 % bolnikov. Izboljšanje je bilo opredeljeno kot 20-odstotno znižanje v primerjavi z izhodiščno oceno na kratki psihiatrični ocenjevalni lestvici (Brief Psychiatric Rating Scale Score). Poleg tega so opazili tudi izboljšanje nekaterih vidikov kognitivne disfunkcije.

Klopazipin v primerjavi s klasičnimi antipsihotiki povzroča manj resnih ekstrapiramidnih reakcij, kot so akutna distonija, simptomom Parkinsonove bolezni podobni stranski učinki in akatizija. Klopazipin za razliko od klasičnih antipsihotikov le malo ali sploh ne povečuje koncentracije prolaktina in ne povzroča neželenih učinkov, kot so ginekomastija, amenoreja, galaktoreja in impotenca.

Potencialno resna neželena učinka, ki ju povzroča klopazipin, sta granulocitopenija in agranulocitoza. Ocenjena pogostnost granulocitopenije je 3 %, agranulocitoze pa 0,7 %. Zaradi tega tveganja mora uporaba klopazipina ostati omejena na bolnike, ki se ne odzivajo na zdravljenje, oziroma bolnike s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, kadar drugi načini zdravljenja niso uspešni, (velja samo za 25-, 50-

in 100-miligramske tablete)- (glejte poglavje 4.1) in pri katerih je mogoče redno opravljati hematološke preiskave (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri peroralni uporabi se klozapin absorbira v 90 do 95 %, pri čemer hrana ne vpliva na hitrost ali obseg absorpcije.

Klozapin se pri prvem prehodu skozi jetra zmerno presnavlja, zato njegova absolutna biološka uporabnost znaša 50 do 60 %.

Porazdelitev

Pri odmerjanju dvakrat na dan doseže v stanju dinamičnega ravnovesja najvišjo koncentracijo v krvi povprečno v času 2,1 ure (razpon: 0,4 do 4,2 ure), volumen porazdelitve pa je 1,6 l/kg. Klozapin se na beljakovine v plazmi veže v približno 95 %.

Biotransformacija/presnova

Klozapin se pred izločanjem s pomočjo CYP1A2 in CYP3A4 ter do določene mere s pomočjo CYP2C19 in CYP2D6 skoraj popolnoma presnovi. Ugotovili so, da je med glavnimi presnovki aktiven samo demetilni presnovek. Njegovi farmakološki učinki so podobni učinkom klozapina, a so znatno šibkejši in kratkotrajni.

Izločanje

Izloča se v dveh fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom 12 ur (razpon: 6 do 26 ur). Po enkratnih odmerkih v višini 75 mg je povprečni končni razpolovni čas znašal 7,9 ure; ko so z dajanjem dnevnega odmerka 75 mg vsaj 7 dni zapored dosegli stanje ravnovesja, se je povprečni končni razpolovni čas povečal na 14,2 ure.

V urinu in blatu so odkrili le sledove zdravila v nespremenjeni obliki. Približno 50 % vnesenega odmerka se izloči v obliki presnovkov z urinom in 30 % z blatom.

Linearnost/nelinearnost

Ugotovili so, da je povečanje odmerkov s 37,5 mg na 75 mg in 150 mg dvakrat na dan v stanju ravnovesja povzročilo premo sorazmerno povečanje površine pod krivuljo koncentracije v plazmi/času (AUC) ter najvišje in najnižje plazemske koncentracije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala (za vpliv na sposobnost razmnoževanja glejte poglavje 4.6) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
povidon K30
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tablete so pakirane v pretisnem omotu iz aluminija-PVC/PVDC.

Velikosti pakiranja:

25 mg : 7, 14, 28, 30, 40, 50, 100 ali 500 tablet v pretisnem omotu

100 mg : 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 ali 500 tablet v pretisnem omotu

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

ul. Taśmowa 7, Warszawa

02-677, Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/21/02794/001-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

15.2.2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 7. 2021