

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CLOZALUX 25 mg tablete
CLOZALUX 50 mg tablete
CLOZALUX 100 mg tablete

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

- s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje z antipsihotičnimi zdravili oziroma omenjenega zdravljenja ne prenašajo, ali na bolnike s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, ko druge strategije zdravljenja niso bile uspešne (glejte poglavje 4.1).
- ki imajo na začetku zdravljenja normalne izvide kar zadeva levkocite (število belih krvničk $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)), in absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$), in
- pri katerih je možno opravljati redne kontrole števila belih krvničk (WBC) in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC) po naslednjem načrtu: v prvih 18 tednih zdravljenja vsak teden, nato pa najmanj enkrat na vsake štiri tedne ves čas zdravljenja. Spremljanje se mora nadaljevati ves čas zdravljenja in še štiri tedne po popolnem prenehanju jemanja zdravila Clozalux.

Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo dosledno upoštevati zahtevane varnostne ukrepe. Ob vsakem pregledu je treba bolnika, ki dobiva zdravilo Clozalux, opomniti, naj zdravniku, ki ga zdravi, takoj pove, če bi se začela razvijati kakršnakoli okužba. Posebno pozornost je treba posvetiti bolnikom z gripi podobnimi težavami, kot so vročina ali vneto žrelo, in z drugimi znaki okužbe, ki lahko nakazujejo nevtropenijo.

Zdravilo Clozalux je treba dajati pod strogim zdravniškim nadzorom, v skladu z uradnimi priporočili.

Miokarditis

Klozapin je povezan s povečanim tveganjem za pojav miokarditisa, ki je v redkih primerih povzročil smrt. Povečano tveganje za pojav miokarditisa je najbolj izrazito v prvih dveh mesecih zdravljenja. Prav tako so redko poročali o smrtnih primerih kardiomiopatije.

Na miokarditis ali kardiomiopatijo je treba posumiti pri bolnikih, pri katerih se v mirovanju pojavlja nenehna tahikardija, še posebno v prvih dveh mesecih zdravljenja in/ali palpitacije, aritmije, bolečine v prsnem košu in drugi znaki ali simptomi srčnega popuščanja (npr. nerazložljiva utrujenost, dispneja, tahipneja) ali simptomi, podobni miokardnemu infarktu.

Če obstaja sum, da je prišlo do miokarditisa ali kardiomiopatije, je treba zdravljenje z zdravilom Clozalux takoj prekiniti, bolnika pa nemudoma napotiti h kardiologu.

Bolniki, pri katerih zaradi klopapina pride do miokarditisa ali kardiomiopatije, se ne smejo več zdraviti s klopapinom.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

CLOZALUX 25 mg:

Ena tableta vsebuje 25 mg klopapina.

CLOZALUX 50 mg:

Ena tableta vsebuje 50 mg klopapina.

CLOZALUX 100 mg:

Ena tableta vsebuje 100 mg klopapina.

Pomožne snovi:

CLOZALUX 25 mg:

35,2 mg laktoze/tableto.

CLOZALUX 50 mg:

70,4 mg laktoze/tableto.

CLOZALUX 100 mg:

140,8 mg laktoze/tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

CLOZALUX 25 mg:

Okrogle, svetlo rumene tablete, z razdelilno zarezo in oznako C 25.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

CLOZALUX 50 mg:

Okrogle, svetlo rumene tablete, z razdelilno zarezo in oznako C 50.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

CLOZALUX 100 mg:

Okrogle, svetlo rumene tablete z dvema razdelilnima zarezama z razporeditvijo kot pri listih deteljice.

Tableta se lahko deli na četrtine.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Klozapin je indiciran pri bolnikih s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje, in pri bolnikih s shizofrenijo, pri katerih se pojavljajo hudi, nezdravljivi nevrološki neželeni učinki ob zdravljenju z drugimi antipsihotičnimi zdravili, vključno z atipičnimi antipsihotiki.

Neodzivanje na zdravljenje je definirano kot pomanjkanje zadovoljivega kliničnega izboljšanja kljub uporabi zadostnih odmerkov najmanj dveh različnih antipsihotičnih zdravil, vključno z atipičnim antipsihotičnim zdravilom, ki je bilo predpisano dovolj dolgo časa.

Klozapin je indiciran tudi pri psihotičnih motnjah, ki se pojavljajo med potekom Parkinsonove bolezni, v primerih, ko običajno zdravljenje ni bilo uspešno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku. Pri vsakem bolniku je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek.

Začetek zdravljenja z zdravilom Clozalux mora biti omejeno le na bolnike s številom belih krvničk $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in absolutnim številom nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) znotraj okvira standardiziranih normalnih vrednosti.

Odmerek je treba prilagoditi pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, pri katerih prihaja do farmakodinamičnega in farmakokinetičnega medsebojnega delovanja z zdravilom Clozalux, kot so npr. benzodiazepini ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.5).

Zmanjšanje odmerka je potrebno pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem Q-T interval podaljšan (glejte poglavje 4.4).

Priporočeni so naslednji odmerki:

Bolniki s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje

Začetek zdravljenja

Prvi dan 12,5 mg (polovica 25-miligramske tablete) enkrat ali dvakrat. Drugi dan eno ali dve 25-miligramski tableti. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, se lahko dnevni odmerek nato počasi povečuje v korakih po 25 mg do 50 mg, tako da se v 2 do 3 tednih doseže dnevni odmerek do 300 mg. Če je potrebno, se lahko dnevni odmerek še naprej povečuje za 50 mg do 100 mg v poltedenskih, ali še bolje, v tedenskih časovnih presledkih.

Uporaba pri starejših osebah

Zdravljenje je priporočljivo začeti s posebno majhnimi odmerki (12,5 mg prvi dan v enem odmerku), v nadaljevanju zdravljenja se dnevnega odmerka ne sme povečevati za več kot 25 mg na dan.

Uporaba pri otrocih

Varnost in učinkovitost zdravila Clozalux pri otrocih, mlajših od 16 let, nista bili dokazani. Dokler ne bo na razpolago več podatkov, se ga pri tej starostni skupini ne sme uporabljati.

Razpon terapevtskih odmerkov

Pri večini bolnikov je mogoče pričakovati antipsihotičen učinek pri 200 do 450 mg/dan, razdeljenih na več odmerkov. Celotni dnevni odmerek je mogoče razdeliti v neenake

odmerke, pri čemer naj bolniki večji odmerek dobijo zvečer pred spanjem. Za vzdrževalni odmerek glejte spodaj.

Največji odmerek

Za dosego polne terapevtske koristi bi utegnili biti pri nekaterih bolnikih potrebni večji odmerki. V takih primerih je dopustno preudarno povečevanje odmerkov v korakih, ki ne presegajo 100 mg, vse do največjega dnevnega odmerka 900 mg. Pri dnevnih odmerkih, ki presegajo 450 mg, je treba upoštevati večjo verjetnost, da pride do pojava neželenih učinkov (zlasti epileptičnih napadov).

Vzdrževalni odmerek

Ko je dosežen največji učinek zdravljenja, je pri mnogih bolnikih mogoče stanje učinkovito vzdrževati z manjšimi odmerki. Zato je priporočljivo previdno postopno zmanjševanje odmerka. Zdravljenje mora trajati najmanj 6 mesecev. Če dnevni odmerek ne presega 200 mg, utegne biti primerno jemanje zdravila enkrat na dan in sicer zvečer.

Zaključek zdravljenja

V primeru načrtovanega zaključka zdravljenja z zdravilom Clozalux je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka v obdobju enega do dveh tednov. Če je potrebna nenadna prekinitev zdravljenja, je treba pri bolniku skrbno preverjati ali ni morebiti prišlo do pojava odtegnitvenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Ponoven začetek zdravljenja

Pri bolnikih, pri katerih sta od zadnjega prejetega odmerka zdravila Clozalux pretekla več kot dva dneva, je treba zdravljenje začeti znova in sicer z 12,5 mg odmerkom (polovico 25-miligramske tablete), ki se ga prvi dan bolniku da enkrat ali dvakrat. Če bolnik ta odmerek dobro prenese, je mogoče prilagajati odmerek na terapevtsko raven hitreje, kot se priporoča za prvi začetek zdravljenja. Vendarle pa je treba ponovno prilagajanje odmerka opraviti skrajno previdno pri bolniku, pri katerem je na začetku predhodnega zdravljenja prišlo do zastoja dihanja ali srca (glejte poglavje 4.4), pa je bil kasneje uspešno titriran do terapevtskega odmerka.

Prehod z zdravljenja s predhodno uporabljenimi antipsihotiki na zdravljenje z zdravilom Clozalux

Na splošno je priporočljivo, da zdravila Clozalux ne uporabljamo skupaj z drugimi antipsihotiki. Kadar naj bi se začelo zdravljenje z zdravilom Clozalux pri bolniku, ki se zdravi s peroralnimi antipsihotiki, je priporočljivo najprej prenehati z dajanjem prejšnjega antipsihotika s postopnim zmanjševanjem njegovega odmerka.

Psihотиčne motnje, do katerih prihaja med Parkinsonovo boleznijo, v primerih, ko običajno zdravljenje ni bilo uspešno

Začetni odmerek ne sme preseči 12,5 mg/dan (polovica 25-miligramske tablete), ki naj ga bolniki vzamejo zvečer. Poznejša povečanja odmerka se morajo izvajati v korakih po 12,5 mg, pri čemer sta mogoči največ dve povečanja na teden, do največjega odmerka 50 mg, ta odmerek pa se lahko doseže šele na koncu drugega tedna. Najbolje je, da se celotna dnevna količina zdravila da v enkratnem odmerku in sicer zvečer.

Povprečen učinkovit odmerek običajno znaša od 25 do 37,5 mg dnevno. V primeru, da pri najmanj en teden trajajočem zdravljenju z odmerkom 50 mg ni bil dosežen zadovoljiv zdravilni učinek, se lahko odmerek pazljivo povečuje v korakih po 12,5 mg na teden.

Odmerek 50 mg na dan se lahko prekorači le v izjemnih primerih, največjega odmerka 100 mg na dan pa se ne sme nikoli prekoračiti.

Povečevanje odmerkov je treba omejiti ali odložiti v primeru pojava ortostatske hipotenzije, prekomerne sedacije ali zmedenosti. V prvih tednih zdravljenja je treba spremljati krvni tlak.

Ko psihotični simptomi popolnoma prenehajo za najmanj dva tedna, je mogoče povečanje odmerkov zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni, če je to indicirano na podlagi motoričnega statusa. Če ima tak pristop za posledico ponovno pojavljanje psihotičnih simptomov, se lahko odmerek zdravila Clozalux v korakih po 12,5 mg na teden povečuje do največ 100 mg na dan, ta odmerek pa lahko bolniki lahko vzamejo naenkrat ali v dveh obrokih (glejte zgoraj).

Zaključek zdravljenja: priporočljivo je postopno zmanjševanje odmerka v korakih po 12,5 mg v obdobju najmanj enega tedna (še boljše je, če je to obdobje dolgo dva tedna).

Z zdravljenjem je treba takoj prenehati v primeru pojava nevtropenije ali agranulocitoze, kot je to navedeno v poglavju 4.4 (Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). V taki situaciji je bistvenega pomena skrben psihiatrični nadzor bolnika, ker se simptomi lahko zelo hitro ponovijo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Bolniki, pri katerih ni mogoče redno izvajati krvnih preiskav.
- Toksična ali idiosinkratična granulocitopenija/agranulocitoza v anamnezi (z izjemo granulocitopenije/agranulocitoze zaradi predhodnega zdravljenja s kemoterapijo).
- S klopazinom povzročena agranulocitoza v anamnezi.
- Okvarjeno delovanje kostnega mozga.
- Nenadzorovana epilepsija.
- Alkoholne in druge toksične psihoze, zastrupitev z zdravili, komatozna stanja.
- Cirkulacijski kolaps in/ali depresija centralnega živčnega sistema, do katere je prišlo iz kakršnegakoli vzroka.
- Huda ledvična ali srčna obolenja (na primer miokarditis).
- Aktivno obolenje jeter, ki ga spremlja navzeja, anoreksija ali zlatenica; progresivno obolenje jeter, odpoved jeter.
- Paralitični ileus.
- Zdravljenja z zdravilom Clozalux se ne sme začeti sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da imajo znaten potencial, da povzročijo agranulocitozo; sočasno uporabo depo antipsihotikov je treba odsvetovati.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Clozalux lahko povzroči agranulocitozo. Pogostnost pojavljanja agranulocitoze in število smrti pri ljudeh, pri katerih je prišlo do agranulocitoze, sta se znatno zmanjšala od začetka preverjanja števila belih krvničk (WBC) in spremljanja absolutnega števila nevtrofilcev (ANC). Zato so obvezni naslednji previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvajati skladno z uradnimi priporočili.

Zaradi tveganj, povezanih z zdravilom Clozalux, je njegova uporaba omejena na bolnike, pri katerih je zdravljenje indicirano, kot je to predstavljeno v poglavju 4.1 (Terapevtske indikacije) in:

- ki imajo na začetku normalne vrednosti levkocitov (število belih krvničk $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$)) in absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) ter
- pri katerih je v prvih 18 tednih mogoče število belih krvničk in absolutno število nevtrofilcev redno določati tedensko, pozneje pa v najmanj štiritedenskih časovnih presledkih. Nadzor se mora nadaljevati ves čas zdravljenja in še štiri tedne po popolnem prenehanju jemanja zdravila Clozalux.

Preden se zdravljenje z zdravilom Clozalux začne, je treba pri bolnikih opraviti preiskavo krvi (glejte "agranulocitoza"), anamnezo in fizikalni pregled. Bolnike z obolenjem srca v anamnezi ali nenormalnimi srčnimi izvidi pri fizikalnem pregledu je treba napotiti k specialistu, ki opravi še druge preiskave, ki lahko vključujejo EKG, bolnike pa se lahko zdravi le, če so pričakovane koristi nedvomno večje od tveganja (glejte poglavje 4.3). Zdravnik, ki bolnika zdravi, mora premisliti o izvedbi EKG preiskave pred zdravljenjem (glejte tudi "Drugi previdnostni ukrepi" v tem poglavju).

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

Preden se zdravljenje začne, se morajo zdravniki, ob upoštevanju vseh njim znanih podatkov, prepričati, da se v preteklosti pri bolniku niso pojavile neželene hematološke reakcije na klopazipin, zaradi katerih bi bilo potrebno zdravljenje z njim prenehati. Receptov se ne sme izdajati za časovna obdobja, ki so daljša od obdobja med dvema preiskavama krvi.

Kadarkoli bi bilo med zdravljenjem z zdravilom Clozalux število belih krvničk manjše od $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali absolutno število nevtrofilcev (ANC) manjše od $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), je nujno takoj prenehati z njegovim dajanjem. Bolniki, pri katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja, bodisi zaradi primanjkljaja belih krvničk ali skupnega števila nevtrofilcev, ne smejo biti ponovno izpostavljeni zdravilu Clozalux.

Ob vsakem obisku pri zdravniku je treba bolnika, ki prejema zdravilo Clozalux, opozoriti na to, da mora takoj poklicati svojega zdravnika, če se začne razvijati kakršnakoli okužba. Posebno pozornost je treba posvetiti gripi podobnim težavam, kot so vročina ali vneta žrelo, in drugim znakom okužbe, ki lahko nakazujejo nevtropenijo. Bolniki in njihovi skrbniki morajo biti seznanjeni s tem, da je v primeru pojava kateregakoli izmed teh simptomov, treba takoj opraviti preiskave za preverjanje števila krvnih celic. Priporočljivo je, da imajo predpisovalci zdravila shranjene vse izvide bolnikovih krvnih preiskav in da izvedejo vse ukrepe, ki so potrebni za to, da v prihodnosti ti bolniki ne bi bili slučajno ponovno izpostavljeni temu zdravilu.

Bolnike s primarnimi motnjami kostnega mozga v anamnezi je mogoče zdraviti le v primeru, da je korist večja od tveganja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Clozalux, mora njihovo stanje skrbno preveriti hematolog.

Bolniki, pri katerih je število belih krvničk majhno zaradi benigne etnične nevtropenije, morajo biti deležni posebno skrbnega premisleka, z zdravilom Clozalux pa se lahko začnejo zdraviti, če se s tem strinja hematolog.

Določanje števila belih krvničk in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC)

V obdobju desetih dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Clozalux je treba pri bolniku določiti število belih krvničk in diferencialno krvno sliko, da bi tako zagotovili, da bodo zdravilo prejeli samo bolniki z normalnim številom levkocitov in normalnim absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) (število belih krvničk $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in absolutno

število nevtrofilcev (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$). Po začetku zdravljenja z zdravilom Clozalux je treba v prvih 18 tednih zdravljenja število belih krvničk in absolutno število nevtrofilcev (ANC) preverjati vsak teden, po tem pa vsaj enkrat na štiri tedne.

Nadzor se mora nadaljevati ves čas zdravljenja in še štiri tedne po popolnem prenehanju jemanja zdravila Clozalux ali dokler ne pride do izboljšanja hematoloških parametrov (glejte spodaj Majhno število belih krvničk/absolutno število nevtrofilcev (ANC)). Ob vsakem obisku pri zdravniku je treba bolnika opozoriti na to, da se mora posvetovati s svojim zdravnikom takoj, ko opazi znake kakršnekoli okužbe, če se pojavi vročina, vneto žrelo ali drugi gripi podobni simptomi. Če se pojavijo kakršnikoli znaki ali simptomi okužbe, je treba nemudoma preveriti število belih krvničk in diferencialno krvno sliko.

Majhno število belih krvničk/absolutno število nevtrofilcev (ANC)

Če se med zdravljenjem z zdravilom Clozalux število belih krvničk zmanjša na vrednosti med $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali pa se absolutno število nevtrofilcev (ANC) zmanjša na vrednosti med $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) in $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), so potrebna preverjanja krvnih parametrov vsaj dvakrat tedensko, dokler se število belih krvničk pri bolniku ne ustali znotraj območja od $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$) in absolutno število nevtrofilcev (ANC) znotraj območja $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$), ali pri večjem številu.

Če je kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Clozalux število belih krvničk manjše od $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali absolutno število nevtrofilcev (ANC) manjše od $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), je nujno takoj prenehati z njegovim dajanjem. Število belih krvničk in diferencialno krvno sliko je po tem treba preverjati vsak dan, bolnike pa je treba skrbno nadzorovati, če se morebiti niso pri njih pojavili gripi podobni simptomi ali drugi simptomi, ki nakazujejo okužbo. Priporočljivo je potrjevanje hematoloških vrednosti z dvakratnim izvajanjem preiskav krvi v dveh zaporednih dnevih; toda zdravljenje z zdravilom Clozalux je treba prekiniti po prvi preiskavi krvi.

Po prenehanju dajanja zdravila Clozalux je potrebno spremljati krvno sliko, dokler ne pride do izboljšanja hematoloških parametrov.

Število krvnih celic		Potreben ukrep
Število belih krvničk (WBC)/ mm^3 (l)	Absolutno število nevtrofilcev (ANC)/ mm^3 (l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Clozalux
3000-3500 ($3,0 \times 10^9$ - $3,5 \times 10^9$)	1500-2000 ($1,5 \times 10^9$ - $2,0 \times 10^9$)	Nadaljujte zdravljenje z zdravilom Clozalux, jemljite vzorce krvi dvakrat na teden, dokler se število krvnih celic ne ustali ali poveča
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Takoj prenehajte z dajanjem zdravila Clozalux, jemljite vzorce krvi vsak dan, dokler se hematološki parametri ne normalizirajo,

		bodite pozorni na pojav okužb. Bolnika ne smete ponovno zdraviti s tem zdravilom.
--	--	---

Če ste zdravljenje z zdravilom Clozalux že prekinili, pa se število belih krvničk še zmanjša pod $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) ali pa se absolutno število nevtrofilcev (ANC) zmanjša pod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), mora zdravljenje takšnega stanja voditi izkušen hematolog.

Prenehanje zdravljenja iz hematoloških vzrokov

Bolnikov, pri katerih je prišlo do prenehanja zdravljenja z zdravilom Clozalux, bodisi zaradi primanjkljaja belih krvničk ali absolutnega števila nevtrofilcev (ANC) (glejte zgoraj), se ne sme ponovno zdraviti z zdravilom Clozalux.

Priporočljivo je, da imajo predpisovalci zdravila shranjene vse izvide bolnikovih preiskav krvi pri bolniku in da izvedejo vse ukrepe, ki so potrebni za to, da v prihodnosti ti bolniki ne bi bili slučajno ponovno izpostavljeni zdravilu.

Prekinitev zdravljenja iz drugih razlogov

Bolnikom, ki so dobivali zdravilo Clozalux več kot 18 tednov in je bilo pri njih zdravljenje prekinjeno za več kot 3 dni, a za manj kot 4 tedne, je treba število belih krvničk in absolutno število nevtrofilcev (ANC) spremljati enkrat tedensko še nadaljnjih šest tednov. Če se ne pojavijo nikakršne hematološke nepravilnosti, je mogoče ponovno začeti s spremljanjem v časovnih presledkih, ki niso daljši od 4 tednov. Če je bilo zdravljenje z zdravilom Clozalux prekinjeno za 4 tedne ali več, je naslednjih 18 tednov zdravljenja potrebno spremljanje enkrat tedensko, odmerek pa je potrebno ponovno prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Drugi previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, kot je npr. laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

V primeru pojava **eozinofilije** je priporočljivo prenehanje zdravljenja z zdravilom Clozalux, če se število eozinofilcev poveča nad $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$); zdravljenje se lahko znova prične šele potem, ko se število eozinofilcev zmanjša pod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

V primeru pojava **trombocitopenije** je priporočljivo prenehanje zdravljenja z zdravilom Clozalux, če se število trombocitov zmanjša pod $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Med zdravljenjem z zdravilom Clozalux se lahko pojavi **ortostatska hipotenzija**, bodisi s sinkopo ali brez nje. Redko je lahko kolaps zelo globok in ga lahko spremlja zastoj srca in/ali dihanja. Takšni dogodki so verjetnejši pri sočasni uporabi benzodiazepinov ali kateregakoli drugega psihotropnega sredstva (glejte poglavje 4.5) in med začetnim prilagajanjem odmerka v povezavi s hitrim povečevanjem odmerka; v zelo redkih primerih se lahko pojavijo celo že kar po prvem odmerku. Zato je pri bolnikih, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Clozalux, potreben skrben zdravniški nadzor. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je v prvih tednih zdravljenja potrebno spremljanje krvnega tlaka v stoječem in ležečem položaju.

Tako kot drugi nevroleptiki lahko tudi zdravilo Clozalux povzroči **podaljšanje Q-T intervala** (glejte poglavje 4.8). Zato je potrebna previdnost pri bolnikih s srčno-žilnimi obolenji ali pri bolnikih s podaljšanjem Q-T intervala v družinski anamnezi. Pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem je priporočljivo opraviti osnovni EKG (glejte tudi začetek tega poglavja), med zdravljenjem pa je potrebo po spremljanju delovanja srca z EKG-jem preiskavo presojati pri vsakem bolniku posebej. Med potekom zdravljenja je treba odmerke zmanjšati, če je Q-T interval podaljšan, z zdravljenjem pa prenehati, če Q-T znaša več kot 500 ms. Priporočljivo je tudi spremljanje elektrolitov v rednih časovnih presledkih. Sočasnemu dajanju drugih antipsihotikov se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Analiza zbirk podatkov o varnosti uporabe nakazuje, da je uporaba klopapina povezana s povečanim tveganjem za pojav **miokarditisa**, še posebno v prvih dveh mesecih zdravljenja, vendar ne samo v tem obdobju. Nekateri primeri miokarditisa so bili smrtni. V povezavi z uporabo klopapina so poročali tudi o **perikarditisu/perikardialnem izlivu in kardiomiopatiji**; ta poročila vključujejo tudi smrtne primere. Pri bolnikih, pri katerih se pojavlja tahikardija, ki vztraja tudi v mirovanju, še posebno v prvih dveh mesecih zdravljenja, in/ali palpitacije, aritmije, bolečine v prsnem košu in drugi znaki in simptomi srčnega popuščanja (npr. nerazložljiva utrujenost, dispneja, tahipneja) ali simptomi, podobni miokardnemu infarktu, je treba posumiti na miokarditis ali kardiomiopatijo. Drugi simptomi, ki so lahko prisotni poleg zgoraj naštetih, vključujejo gripi podobne simptome. Če obstaja sum, da gre za miokarditis ali kardiomiopatijo, je treba zdravljenje z zdravilom Clozalux takoj prenehati, bolnika pa nemudoma napotiti h kardiologu.

Bolniki z miokarditisom ali kardiomiopatijo, ki jo je povzročil klopapin, ne smejo biti ponovno zdravljeni z zdravilom Clozalux.

Bolnike z epilepsijo v anamnezi je treba med zdravljenjem z zdravilom Clozalux skrbno spremljati, ker so poročali o konvulzijah, ki so bile odvisne od velikosti odmerka. V takih primerih je treba odmerke zmanjšati (glejte poglavje 4.2), in če je potrebno, začeti z zdravljenjem z antikonvulzivi.

Bolniki s stabilnim obolenjem jeter, prisotnim že od prej, lahko jemljejo zdravilo Clozalux, vendar je pri njih potrebno redno opravljati teste jetrnih funkcij. Teste jetrnih funkcij je treba opraviti pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Clozalux razvijejo simptomi možne **disfunkcije jeter**, na primer navzeja, bruhanje in/ali anoreksija. Če je povečanje vrednosti klinično pomembno (več kot trikratnik zgornje meje normalnih vrednosti) ali pa se pojavijo simptomi zlatenice, je treba zdravljenje s klopapinom prekiniti. Zdravljenje se lahko ponovno začne (glejte "Ponoven začetek zdravljenja" v poglavju 4.2) šele takrat, ko so rezultati testov jetrnih funkcij normalni. V takih primerih je po ponovnem začetku dajanja zdravila treba skrbno spremljati delovanje jeter.

Klopapin ima antiholinergično aktivnost, kar lahko povzroča različne neželene učinke po vsem telesu. Skrben nadzor je potreben pri bolnikih s **povečano prostato in glavkomom z ozkim zakotjem**. Klopapin je, verjetno zaradi svojih antiholinergičnih lastnosti, povezan z **motnjami črevesne peristaltike** različnih stopenj, ki segajo od **zaprtja do črevesne zapore, zagozdenega blata in paralitičnega ileusa** (glejte poglavje 4.8). V redkih primerih so bili ti primeri smrtni. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, za katera je znano, da povzročajo zaprtje (še posebno pri tistih zdravilih, ki imajo antiholinergične lastnosti, kot so nekateri antipsihotiki, antidepresivi in antiparkinsoniki), imajo obolenje debelega črevesja v anamnezi ali je bil pri njih v preteklosti opravljen kirurški poseg v spodnjem delu trebušne votline, ker pri njih lahko pride do poslabšanja stanja. Življenjskega pomena je, da se zaprtje prepozna in aktivno zdravi.

Med zdravljenjem z zdravilom Clozalux lahko pri bolnikih pride do prehodnih **zvišanj telesne temperature** nad 38 °C, najpogosteje v prvih 3 tednih zdravljenja. Ta vročina je navadno nenevarna. Včasih je lahko povezana s povečanjem ali zmanjšanjem števila belih krvničk. Bolnike z vročino je treba skrbno pregledati, da bi izključili možnost prisotnosti okužbe ali razvoja agranulocitoze. Pri visoki vročini je treba upoštevati možnost pojava **nevroleptičnega malignega sindroma (NMS)**.

V redkih primerih so poročali o zmanjšani toleranci za glukozo in/ali razvoju ali ponovnem izbruhu sladkorne bolezni med zdravljenjem s klopazinom. Mehanizma te morebitne vzročne povezave še niso ugotovili. Zelo redko so poročali o primerih hude hiperglikemije s ketoacidozo ali hiperosmolarne kome pri bolnikih, ki v preteklosti niso nikoli imeli hiperglikemije; nekateri od teh primerov so bili smrtni. Ko so bili na razpolago podatki o preverjanju učinkovitosti zdravljenja, se je pokazalo, da je zmanjšana toleranca za glukozo v večini primerov izginila po prenehanju jemanja klopazina, pri ponovnem začetku zdravljenja s klopazinom pa je ponovno prišlo do zmanjšane tolerance za glukozo. Pri bolnikih, pri katerih aktivno zdravljenje hiperglikemije ni bilo uspešno, je treba razmisliti o prenehanju dajanja klopazina.

Randomizirana, placebo kontrolirana klinična študija pri bolnikih z demenco, ki so se zdravili z določenimi atipičnimi antipsihotiki, je pokazala trikratno povečanje tveganja za pojav **cerebrovaskularnih neželenih učinkov**. Mehanizem, ki vodi v tako povečano tveganje, ni znan. Možnost pojava teh učinkov pri uporabi drugih antipsihotičnih zdravil ali pri drugih skupinah bolnikov ni mogoče popolnoma izključiti, zato je potrebna previdnost pri uporabi klopazina pri bolnikih s povečanim tveganjem za kap.

Poročali so o pojavu **venske tromboembolije (VTE)** pri uporabi antipsihotičnih zdravil. Ker so pri bolnikih, zdravljenih z antipsihotiki, pogosto prisotni dodatni dejavniki tveganja za VTE, je potrebno pred in med zdravljenjem s klopazinom preučiti vse dejavnike tveganja za pojav VTE in izvesti preventivne ukrepe.

Poročali so o akutnih odtegnitvenih reakcijah po nenadnem prenehanju jemanja klopazina, zato je priporočljivo postopno opuščanje zdravljenja. Če je potrebno nenadno prenehanje zdravljenja (npr. zaradi levkopenije), je treba bolnika skrbno spremljati glede morebitnega ponovnega pojava psihotičnih simptomov in simptomov, ki so povezani s holinergičnim obratnim odzivom (»rebound« fenomenom), kot so na primer obilno znojenje, glavobol, slabost, bruhanje in driska.

Uporaba pri starejših bolnikih

Priporočljivo je, da se pri starejših ljudeh zdravljenje začne z manjšim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravljenju z zdravilom Clozalux lahko pride do ortostatske hipotenzije, poročali so tudi o pojavih tahikardije, ki je lahko trdovratna. Starejši bolniki, še posebno tisti s prizadetim delovanjem srca in ožilja, bi utegnili biti bolj občutljivi za te učinke.

Starejši bolniki so lahko še posebno občutljivi za antiholinergične učinke klopazina, kot sta retenca urina in zaprtje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije sočasne uporabe

Zdravil, za katera je znano, da v znatni meri zavirajo delovanje kostnega mozga, se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Clozalux (glejte poglavje 4.3).

Depo antipsihotikov z dolgotrajnim delovanjem (ki zavirajo delovanje kostnega mozga) se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Clozalux, ker jih v situacijah, ko bi to utegnilo biti potrebno, npr. pri nevtropeniji (glejte poglavje 4.3), ni mogoče hitro odstraniti iz telesa.

Zaradi možnega povečanja sedativnega učinka se alkohola ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Clozalux.

Previdnostni ukrepi, vključno s prilagajanjem odmerka

Klozapin lahko okrepi centralne učinke zaviralcev osrednjega živčnega sistema, na primer narkotikov, antihistaminikov in benzodiazepinov. Posebna previdnost je priporočljiva ob uvajanju zdravljenja z zdravilom Clozalux pri bolnikih, ki jemljejo benzodiazepine ali kakšno drugo psihotropno zdravilo. Pri teh bolnikih lahko obstaja povečano tveganje, da pride do cirkulatornega kolapsa, ki je v redkih primerih lahko zelo poudarjen in ima lahko za posledico zastoj srca in/ali dihanja. Ni jasno, ali je mogoče kardialni ali respiratorni kolaps preprečiti s prilagajanjem odmerka.

Zaradi možnosti, da pride do seštevanja učinkov, je potrebna previdnost pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki delujejo antiholinergično, hipotenzivno ali ki zavirajo dihanje.

Klozapin lahko zaradi svojih anti-alfa-adrenergičnih lastnosti zmanjša hipertenzivni učinek noradrenalina ali drugih, predvsem alfa-adrenergičnih sredstev, in nasprotuje presorskemu učinku adrenalina.

Sočasnemu dajanju drugih zdravil, ki podaljšujejo Q-T interval (npr. drugih antipsihotikov), in zdravil, ki povzročajo motnje v ravnotežju elektrolitov (npr. diuretikov), se je treba izogibati.

Sočasno dajanje zdravil, za katera je znano, da zavirajo aktivnost nekaterih izoencimov citokroma P450, lahko poveča koncentracije klozapina, zato bi utegnilo biti potrebno zmanjšati odmerek klozapina, da bi preprečili pojav neželenih učinkov. To je bolj pomembno za zaviralce CYP 1A2, kakršen je kofein (glejte spodaj) in selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina fluvoksamin. Nekateri izmed drugih selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina, na primer fluoksetin, paroksetin in v manjši meri sertralin, so zaviralci CYP 2D6, zato so pomembnejša farmakokinetična medsebojna delovanja s klozapinom manj verjetna. Prav tako so malo verjetna farmakokinetična medsebojna delovanja z zaviralci CYP 3A4, kot so azolni antimikotiki, cimetidin, eritromicin in zaviralci proteaz, čeprav so poročali o nekaj takih primerih. Ker se plazemska koncentracija klozapina povečuje z vnosom kofeina in se po petdnevnem obdobju brez kofeina zmanjša za skoraj 50 %, bi utegnilo biti potrebno spremeniti odmerjanje klozapina, če je prišlo do spremembe navade pitja pijač, ki vsebujejo kofein. V primerih nenadnega prenehanja kajenja se lahko koncentracije klozapina v plazmi povečajo, s čimer se poveča pogostnost pojavljanja neželenih učinkov.

Poročali so o primerih medsebojnega delovanja med citalopramom in klozapinom, ki lahko poveča tveganje neželenih učinkov, povezanih s klozapinom. Narave tega medsebojnega delovanja niso v celoti razjasnili.

Sočasna uporaba zdravil, za katera je znano, da spodbujajo delovanje encimov citokroma P450, lahko zmanjša plazemske koncentracije klozapina, kar ima za posledico zmanjšano učinkovitost. Med zdravila, za katera je znano, da spodbujajo aktivnost encimov citokroma P450 in pri katerih so poročali o medsebojnem delovanju s klozapinom, sodijo na primer karbamazepin (ki se ga zaradi njegovega zaviralnega delovanja na kostni mozeg ne sme uporabljati skupaj s klozapinom), fenitoin in rifampicin. Znani spodbujevalci CYP1A2, kot je na primer omeprazol, lahko povzročijo zmanjšanje koncentracij klozapina. Kadar se klozapin uporablja skupaj s temi zdravili, je treba upoštevati možnost zmanjšane učinkovitosti klozapina.

Drugo

Sočasna uporaba litija ali drugih substanc z delovanjem na osrednji živčni sistem, lahko poveča nevarnost razvoja nevroleptičnega malignega sindroma (NMS).

Pri bolnikih, ki so dobivali klozapin skupaj z valprojsko kislino, obstajajo redka, a resna poročila o epileptičnih napadih, tudi o začetku epileptičnih napadov pri bolnikih, ki epilepsije prej niso imeli, in o posameznih primerih delirija. Ti učinki utegnejo biti posledica farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, katerega mehanizem ni ugotovljen.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki so bodisi zaviralci bodisi spodbujevalci izoencimov citokroma P450. Zaenkrat niso opazili nobenih klinično pomembnih medsebojnih delovanj s tricikličnimi antidepresivi, fenotiazini in antiaritmiki tipa Ic, za katere je znano, da se vežejo na citokrom P450 2D6.

V Razpredelnici 1 spodaj je predstavljen oris najpomembnejših medsebojnih delovanj klozapina z drugimi zdravili (to ni popoln seznam).

Razpredelnica 1: Navedbe najpogostejših medsebojnih delovanj zdravil s klozapinom

Zdravilo	Medsebojna delovanja	Komentarji
Zaviralci kostnega mozga (npr. karbamazepin, kloramfenikol, sulfonamidi (npr. kotrimoksazol), pirazolonski analgetiki (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksična zdravila in depo injekcije antipsihotikov z dolgotrajnim delovanjem.	Medsebojno delovanje poveča tveganje za pojav in/ali poveča supresijo kostnega mozga.	Klozapina <u>se ne sme uporabljati</u> sočasno z drugimi sredstvi, za katera je dobro znano, da lahko zavirajo delovanje kostnega mozga (glejte poglavje 4.3).
Benzodiazepini	Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za pojav cirkulatornega kolapsa, ki ima lahko za posledico zastoj srca in/ali dihanja.	Medtem ko je pojavljanje redko, pa je priporočljiva previdnost, kadar se ta zdravila uporabljajo skupaj. Poročila nakazujejo, da je verjetnost za pojav depresije dihanja in kolapsa večja na začetku dajanja te kombinacije ali kadar se klozapin doda k že

		vpeljanemu zdravljenju z benzodiazepinom.
Zdravila, ki podaljšujejo Q-T interval (npr. drugi antipsihotiki), zdravila, ki povzročajo motnje v ravnovesju elektrolitov (npr. diuretiki)	Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za podaljšanje Q-T intervala in za težave s srcem.	Treba se je izogibati sočasnemu dajanju.
Zdravila, ki spodbujajo delovanje CYP 1A2 (npr. omeprazol)	Sočasna uporaba lahko zmanjša koncentracije klopazina	Treba je upoštevati, da lahko pride do zmanjšane učinkovitosti klopazina.
Antiholinergiki	Klopazin okrepi delovanje teh zdravil zaradi seštevanja antiholinergičnega delovanja.	Pri bolnikih je treba biti pozoren na pojavljanje antiholinergičnih stranskih učinkov, npr. zaprtja, še posebno kadar se ta zdravila uporabljajo kot pomoč pri nadzoru čezmernega izločanja sline.
Antihipertenzivi	Klopazin lahko okrepi hipotenzivne učinke teh zdravil zaradi svojih antagonističnih učinkov na simpatikus.	Previdnost je priporočljiva, če se klopazin uporablja sočasno z antihipertenzivnimi zdravili. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za pojav hipotenzije, še posebno med obdobjem začetnega prilagajanja odmerka.
Alkohol, zaviralci MAO, zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS), vključno z narkotiki in benzodiazepini	Povečanje centralnih učinkov. Učinki na zaviranje CŽS se seštevajo, prihaja tudi do interference vpliva na kognitivne in motorične zmogljivosti, kadar se uporablja skupaj s temi zdravili.	Previdnost je priporočljiva, če se klopazin uporablja sočasno z drugimi zdravili, ki delujejo na CŽS. Bolnike je treba opozoriti na možnost seštevanja sedativnih učinkov in jim svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo s stroji.
Zdravila, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine (npr. varfarin in digoksin)	Klopazin lahko povzroči povečanje plazemskih koncentracij teh zdravil, zato ker jih izpodriva s plazemskih beljakovin.	Pri bolnikih je treba spremljati pojavljanje neželenih učinkov, povezanih s temi zdravili, odmerke zdravil, ki se vežejo na beljakovine, pa prilagoditi, če je potrebno.

Fenitoin	Dodatek fenitoina k zdravljenju s klopapinom ima lahko za posledico zmanjšanje koncentracij klopapina v plazmi.	Če je pri bolniku potrebno uporabiti fenitoin, je treba skrbno spremljati morebitno poslabšanje ali ponovno pojavljanje psihičnih simptomov pri bolniku.
Litij	Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za razvoj nevroleptičnega malignega sindroma (NMS).	Bolnika je treba opazovati zaradi možnosti pojava znakov in simptomov NMS.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za klopapin so na razpolago le omejeni klinični podatki kar zadeva izpostavljanje med nosečnostjo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov kar zadeva nosečnost, razvoj zarodka oziroma ploda, porod ali razvoj po rojstvu (glejte poglavje 5.3). Kadar se zdravi predpisuje nosečnicam, je potrebna previdnost.

Dojenje

Študije na živalih nakazujejo, da klopapin prehaja v materino mleko in vpliva na dojenega otroka. Matere, ki se zdravijo z zdravilom Clozapin, zato ne smejo dojiti.

Ženske v rodni dobi/preprečevanje nosečnosti (kontracepcija)

Posledica prehoda z drugega antipsihotika na klopapin je lahko povrnitev normalne menstruacije. Pri ženskah v rodni dobi je zato treba poskrbeti za ustrezne ukrepe za preprečevanje nosečnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zaradi zmožnosti klopapina, da povzroči sedacijo in zniža prag za pojavljanje epileptičnih napadov, se je treba izogibati dejavnostim, kot sta vožnja ali upravljanje s stroji, še posebno v prvih tednih zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Večinoma je profil neželenih učinkov klopapina mogoče napovedati, izhajajoč iz njegovih farmakoloških lastnosti. Pomembna izjema pa je njegovo nagnjenje, da povzroča agranulocitozo (glejte poglavje 4.4). Zaradi tega tveganja je njegova uporaba omejena na shizofrenijo, ki se ne odziva na zdravljenje, in psihozo, ki se pojavlja med potekom Parkinsonove bolezni v primerih, ko je bilo običajno zdravljenje neuspešno. Medtem ko je spremljanje krvnih parametrov bistven del skrbi za bolnike, ki prejemajo klopapin, pa se mora zdravnik zavedati tudi drugih redkih, vendar resnih neželenih učinkov, ki jih je v začetnih obdobjih zdravljenja mogoče diagnosticirati le s skrbnim opazovanjem in spraševanjem bolnika, z namenom, da bi preprečili obolevnost in smrtnost.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Razvoj granulocitopenije in agranulocitoze je tveganje, ki je neločljivo povezano z jemanjem klopapina. Čeprav je agranulocitoza po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilna, pa lahko povzroči sepsa, katere izid je lahko usoden. Ker je za preprečitev

razvoja življenjsko nevarne agranulocitoze potrebno takojšnje prenehanje dajanja zdravila, je obvezno spremljanje števila belih krvničk (glejte poglavje 4.4). V spodaj predstavljeni Razpredelnici 2 je povzeta ocenjena pogostnost pojavljanja agranulocitoze za vsako obdobje zdravljenja s klopazinom.

Razpredelnica 2: Ocenjena pogostnost pojavljanja agranulocitoze¹

Obdobje zdravljenja	Pogostnost pojavljanja agranulocitoze na 100.000 oseb-tednov ² opazovanja
0-18 tednov	32,0
19-52 tednov	2,3
53 in več tednov	1,8

¹Iz registra Službe za spremljanje bolnikov v Združenem kraljestvu, ki so jemali Clozaril med letoma 1989 in 2001.

²Oseba/čas je vsota posameznih časovnih enot, v katerih so bili bolniki, navedeni v registru, izpostavljeni klopazinu, preden se je pri njih pojavila agranulocitoza. Na primer, 100.000 oseb-tednov bi lahko ugotovili pri 1.000 bolnikih, ki so se v registru nahajali 100 tednov ($100 \times 1000 = 100.000$), ali pri 200 bolnikih, ki so se v registru nahajali 500 tednov ($200 \times 500 = 100.000$), preden se je pri njih pojavila agranulocitoza.

Kumulativna pogostnost pojavljanja agranulocitoze v registru Službe za spremljanje bolnikov v Združenem kraljestvu (0-11,6 let med letoma 1989 in 2001) je 0,78%. Večina primerov (približno 70 %) se je pojavila v prvih 18 tednih zdravljenja.

Bolezni endokrinega sistema

Poročali so o redkih primerih hiperprolaktinemije med zdravljenjem s klopazinom. Obstajajo posamezna poročila o psevdofoeokromocitomu v povezavi z zdravljenjem s klopazinom.

Presnovne in prehranske motnje

Redko so poročali o glukozni intoleranci in/ali pojavu ali poslabšanju sladkorne bolezni med zdravljenjem s klopazinom. V zelo redkih primerih so poročali o hudi hiperglikemiji, ki je včasih imela za posledico ketoacidozo/hiperosmolarno komo, pri bolnikih, ki so se zdravili s klopazinom, pred tem pa nikoli niso imeli hiperglikemije. Vrednosti glukoze so se pri večini bolnikov po prenehanju jemanja klopazina normalizirale, v nekaj primerih pa je ponovno prišlo do hiperglikemije pri ponovnem začetku zdravljenja s klopazinom. Čeprav so bili pri večini bolnikov prisotni dejavniki tveganja za sladkorno bolezen, ki ni odvisna od insulina, pa so hiperglikemijo ugotovili tudi pri bolnikih brez znanih dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Med zelo pogosto opaženimi neželenimi učinki so zaspanost/sedacija in omotičnost.

Klopazin lahko povzroča spremembe EEG-ja, med drugim tudi pojavljanje kompleksov trn-val. V odvisnosti od odmerka znižuje prag za epileptične napade in lahko sproži mioklonične krče ali generalizirane epileptične napade. Verjetneje je, da se bodo ti simptomi pojavili ob hitrem povečevanju odmerka in pri bolnikih z že prej obstoječo epilepsijo. V takih primerih je potrebno odmerek zmanjšati in po potrebi začeti z

antikonvulzivnim zdravljenjem. Ker karbamazepin lahko zavira delovanje kostnega mozga, se je treba njegovi uporabi izogibati. Pri uporabi drugih antikonvulzivov je treba upoštevati možnost farmakokinetičnih interakcij.

V redkih primerih lahko pri bolnikih, ki se zdravijo s klopazinom, pride do pojava delirija.

Zelo redko so poročali o tardivni diskineziji pri bolnikih, ki so prejeli klopazin in so se zdravili z drugimi antipsihotičnimi zdravili. Bolniki, pri katerih se je tardivna diskinezija razvila med zdravljenjem z drugimi antipsihotiki, se je stanje po jemanju klopazina izboljšalo.

Srčne bolezni

Posebno v prvih tednih zdravljenja se lahko pojavita tahikardija in posturalna hipotenzija z ali brez sinkope. Na pogostnost pojavljanja in izraženost hipotenzije vplivata hitrost in obseg prilagajanja odmerka. V povezavi s klopazinom so poročali o cirkulatornem kolapsu, do katerega je prišlo zaradi izrazite hipotenzije, še posebno v povezavi s hitrim povečevanjem odmerka zdravila, z možnimi resnimi posledicami v obliki srčnega ali pljučnega zastoja.

Pri manjšem delu bolnikov, ki se zdravijo s klopazinom, se lahko pojavijo elektrokardiografske (EKG) spremembe, ki so podobne spremembam, ki so jih opazili pri drugih antipsihotičnih zdravilih, vključno z znižanjem S-T segmenta in izravnanjem ali inverzijo T valov, kar pa se po prenehanju jemanja klopazina normalizira. Kliničen pomen teh sprememb ni jasen. Vendar pa so take spremembe opazili pri bolnikih z miokarditisom, na katerega je zato treba pomisliti. Lahko pride tudi do podaljšanja Q-T intervala.

Poročali so o primerih srčnih aritmij/ventrikularnih aritmij (VF, VT) - Torsades de pointes ni mogoče izključiti -, perikarditisa/izlivov v perikard in primerih miokarditisa; nekateri od teh so bili smrtni. Do večine primerov miokarditisa je prišlo v prvih dveh mesecih po začetku zdravljenja s klopazinom. Kardiomiopatija se je običajno pojavila pozneje med zdravljenjem.

Poročali so o pojavu eozinofilije, do katere je prišlo sočasno z nekaterimi primeri miokarditisa (približno 14 %) in perikarditisa/izliva v perikard; vendarle pa ni znano, ali pojav eozinofilije zanesljivo napoveduje karditis.

Znaki in simptomi miokarditisa ali kardiomiopatije vključujejo trdovratno tahikardijo v mirovanju, palpitacije, aritmije, bolečine v prsnem košu in druge znake in simptome srčnega popuščanja (npr. nerazložljiva utrujenost, dispneja, tahipneja) ali simptome, ki so podobni miokardnemu infarktu. Drugi simptomi, ki so lahko prisotni poleg zgoraj navedenih, vključujejo gripi podobne simptome.

Znano je, da med psihiatričnimi bolniki, ki prejemajo klasična antipsihotična zdravila, pa tudi med psihiatričnimi bolniki, ki zdravil ne prejemajo, prihaja do nenadnih nerazložljivih smrti. O takih smrtih so zelo redko poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli klopazin.

Žilne bolezni

Poročali so o redkih primerih venske trombembolije, vključno s pljučno embolijo in primeri globoke venske tromboze.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redko so poročali o plevralnem izlivu. Zelo redko je prišlo do depresije ali zastoja dihanja s cirkulatornim kolapsom ali brez njega (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Bolezni prebavil

Zelo pogosto so opažali zaprtje in prekomerno izločanje slin, pogosto pa navzejo in bruhanje. Zelo redko se lahko pojavi ileus (glejte poglavje 4.4). Redko je zdravljenje s klopazinom lahko povezano z disfagijo. Pri bolnikih z motnjami pri požiranju (disfagijo) ali kot posledica akutnega prevelikega odmerjanja lahko pride do aspiracije zaužite hrane.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Lahko pride do prehodnih asimptomatskih povečanj vrednosti jetrnih encimov, redko pa do hepatitisa in holestatične zlatenice. Zelo redko so poročali o pojavu fulminantne jetrne nekroze. Če se razvije zlatenica, je treba zdravljenje z zdravilom Clozalux prekiniti (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so poročali o akutnem vnetju trebušne slinavke.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redko so poročali o poliserozitisu med zdravljenjem s klopazinom.

Bolezni sečil

Poročali so o posameznih primerih akutnega intersticijskega nefritisa v povezavi z zdravljenjem s klopazinom.

Motnje reprodukcije in dojk

Prejeta so bila zelo redka poročila o pojavu priapizma.

Splošne težave

Poročali so o primerih nevroleptičnega malignega sindroma (NMS) pri bolnikih, ki so prejeli klopazin, bodisi kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji skupaj z litijem ali drugimi zdravili, ki delujejo na osrednji živčni sistem.

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

V spodaj navedeni razpredelnici (Razpredelnica 3) so povzeti neželeni učinki, ki so bili zbrani iz poročil spontanijav neželenih učinkov ali med kliničnimi raziskavami.

Razpredelnica 3: Ocena pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov med zdravljenjem-nujnimi ukrepi, dobljena iz poročil spontanijav neželenih učinkov ali iz poročil kliničnih raziskav

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja, na podlagi naslednjega dogovora: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$), neznani (jih ni mogoče oceniti na podlagi obstoječih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosto	Levkopenija/zmanjšano število belih krvničk /nevtropenija, eozinofilija, levkocitoza
Občasno	Agranulocitoza
Redko	Anemija
Zelo redko	Trombocitopenija, trombocitemija
Bolezni endokrinega sistema	
Redko	Hiperprolaktinemija

Zelo redko	Psevdofoekromocitom
Presnovne in prehranske motnje Pogosto Redko Zelo redko	Povečanje telesne teže Zmanjšana toleranca za glukozo, sladkorna bolezen Ketoacidoza, hiperozmolarna koma, huda hiperglikemija, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija
Psihiatrične motnje Redko	Nemirnost, agitiranost
Bolezni živčevja Zelo pogosto Pogosto Redko Zelo redko	Zaspanost/sedacija, omotičnost Zamegljen vid, glavobol, tremor, rigidnost, akatizija, ekstrapiramidni simptomi, epileptični napadi/konvulzije/mioklonični krči Zmedenost, delirij Tardivna diskinezija
Srčne bolezni Zelo pogosto Pogosto Občasno Redko Zelo redko	Tahikardija Spremembe EKG-ja Miokarditis Cirkulatorni kolaps, aritmije/ventrikularne aritmije (VF, VT), perikarditis/perikardialni izliv Kardiomiopatija, zastoj srca, podaljšanje Q-T intervala, Torsades de pointes
Žilne bolezni Pogosto Redko	Hipertenzija, posturalna hipotenzija, sinkopa Venski trombembolizem (vključno s plučnim embolizmom in globoko vensko trombozo)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Redko Zelo redko	Aspiracija zaužite hrane, plevralni izliv Depresija dihanja/zastoj dihanja
Bolezni prebavil Zelo pogosto Pogosto Redko Zelo redko	Zaprtje, prekomerno izločanje slin Slabost, bruhanje, anoreksija, suha usta Disfagija Povečanje parotidne žleze, zapora črevesja/paralitični ileus/zastoj blata
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov Pogosto Redko	Povečanje vrednosti jetrnih encimov Hepatitis, holestatična zlatenica, pankreatitis

Zelo redko	Fulminantna jetrna nekroza
Bolezni kože in podkožja Zelo redko	Kožne reakcije
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Redko	Poliserozitis
Bolezni sečil Pogosto Zelo redko	Urinska inkontinenca, retenca urina Intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije Zelo redko	Priapizem
Splošne težave Pogosto Občasno Zelo redko	Utrujenost, vročina, benigna hipertermija, motnje znojenja/uravnavanja telesne temperature Nevroleptični maligni sindrom Nenadna nerazložljiva smrt
Preiskave Redko	Povečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK)

4.9 Preveliko odmerjanje

V primerih akutnega namernega ali naključnega zaužitja prevelikih odmerkov klopazina je glede na podatke, ki so na voljo, smrtnost zaenkrat okoli 12 %. Večina smrtnih primerov se je pojavila pri odmerkih, večjih od 2000 mg in je bila povezana s popuščanjem srca ali pljučnico, do katere je prišlo zaradi aspiracije. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so okrevali po prevelikem odmerku, ki je presegal 10.000 mg. Vendar je že zaužitje odmerkov, ki niso bili večji od 400 mg, pri nekaterih odraslih posameznikih, predvsem osebah, ki predhodno niso jemale klopazina, povzročilo življenjsko nevarno komatozno stanje, v enem primeru pa celo smrt. Pri majhnih otrocih je zaužitje odmerkov od 50 mg do 200 mg imelo za posledico močno sedacijo ali komo, ki pa se ni končala s smrtjo.

Simptomi in znaki

Zaspanost, letargija, arefleksija, koma, zmedenost, halucinacije, agitiranost, delirij, ekstrapiramidni simptomi, hiperrefleksija, konvulzije; čezmerno izločanje slin, midriaza, zamegljen vid, nestanovitna telesna temperatura; hipotenzija, kolaps, tahikardija, srčne aritmije; aspiracijska pljučnica, dispneja, respiratorna depresija ali odpoved dihanja.

Zdravljenje

V prvih šestih urah po zaužitju zdravila izpiranje želodca in/ali dajanje aktivnega oglja. Malo verjetno je, da bi bili peritonealna dializa in hemodializa učinkoviti. Simptomatsko zdravljenje ob stalnem spremljanju delovanja srca, nadzoru dihanja, spremljanju elektrolitov in acido-baznega ravnotežja. Pri zdravljenju hipotenzije se je treba izogibati uporabi adrenalina, ker obstaja možnost "obratnega adrenalinskega" učinka.

Zaradi možnosti, da pride do zapoznelih reakcij, je vsaj pet dni potreben skrben zdravniški nadzor.

Pediatrični bolniki

Uporaba majhnih odmerkov klopapina (do 200 mg) pri majhnih otrocih (starih manj kot šest let) ima lahko za posledico hudo zastrupitev, katere simptomi vključujejo ekstrapiramidne učinke.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsihotiki (diazepin, oksazepin in tiazepin)
ATC oznaka: NO5AH02

Klopapin je zdravilo z antipsihotičnim delovanjem, vendar je drugačno od klasičnih antipsihotikov.

V farmakoloških poskusih učinkovina ne povzroča katepsije in ne zavira stereotipnega vedenja, povzročenega z apomorfinom ali amfetaminom. Ima le šibko zaviralno delovanje na dopaminske receptorje D1, D2, D3 in D5, kaže pa veliko afiniteto za receptor D4. Deluje tudi močno anti-alfa-adrenergično, antiholinergično in antihistaminsko. Klopapin močno zavira reakcije vzbujenja, pokazali pa so, da ima tudi antiserotoninergične lastnosti.

Klinično klopapin povzroči hitro in izrazito sedacijo, pri bolnikih s shizofrenijo, pri katerih je bilo zdravljenje z drugimi zdravili neuspešno, pa deluje antipsihotično. V takih primerih se je klopapin, predvsem pri kratkotrajnih raziskavah, izkazal za učinkovitega pri lajšanju tako pozitivnih kot negativnih simptomov shizofrenije. V odprti klinični raziskavi, ki so jo izvedli na 319 bolnikih, pri katerih drugo zdravljenje ni bilo uspešno, klopapin pa so prejeli 12 mesecev, so klinično pomembno izboljšanje opazili pri 37 % bolnikov v prvem tednu zdravljenja, pri dodatnih 44 % pa na koncu 12-mesečnega obdobja. Izboljšanje je bilo definirano kot približno 20 % zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost rezultatov po lestvici hitrega psihiatričnega ocenjevanja (Brief Psychiatric Rating Scale Score). Poleg tega je bilo opisano tudi izboljšanje nekaterih vidikov kognitivne disfunkcije.

V primerjavi s klasičnimi antipsihotiki klopapin povzroča manj pomembnih ekstrapiramidnih reakcij, kot so akutna distonija, parkinsonizmu podobni neželeni stranski učinki in akatizija. Za razliko od klasičnih antipsihotikov klopapin povzroči le majhno povečanje ali sploh nikakršnega povečanja ravni prolaktina, zaradi česar ne prihaja do neželenih stranskih učinkov, kot so ginekomastija, amenoreja, galaktoreja in impotenca.

Potencialno resna neželena učinka, ki se lahko pojavita pri zdravljenju z klopapinom, sta granulocitopenija in agranulocitoza. Ocenjujejo, da je pogostnost pojavljanja granulocitopenije 3-odstotna, pogostnost pojavljanja agranulocitoze pa 0,7-odstotna. Zaradi te nevarnosti mora biti uporaba klopapina omejena na bolnike, ki se ne odzivajo na zdravljenje, in bolnike s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, pri katerih so bile druge strategije zdravljenja neuspešne (glejte poglavje 4.1) in pri katerih je mogoče redno opravljati hematološke preiskave (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Peroralno dani klopapin se absorbira 90- do 95-odstotno; hrana ne vpliva niti na hitrost niti na obseg absorpcije.

Klozapin se pri prvem prehodu skozi jetra zmerno presnavlja, kar se kaže v 50- do 60-odstotni absolutni biološki razpoložljivosti. V stanju ravnovesja se pri dajanju dvakrat na dan dosežejo največje koncentracije v krvi v povprečju po 2,1 ure (območje: 0,4 do 4,2 ure), volumen porazdelitve pa znaša 1,6 l/kg. Približno 95 % klozapina je vezanega na plazemske beljakovine. Njegovo izločanje poteka v dveh fazah, s povprečnim končnim razpolovnim časom 12 ur (območje: 6 do 26 ur). Po dajanju 75 mg v enkratnem odmerku je povprečni končni razpolovni čas znašal 7,9 ure; ko je bilo doseženo stanje ravnovesja ob dajanju dnevnega odmerka 75 mg vsaj 7 dni zapored, se je povprečni končni razpolovni čas povečal na 14,2 ure. Ugotovili so, da je povečanje odmerkov s 37,5 mg na 75 mg in 150 mg dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnotežja povzročilo premo sorazmerno povečanje površine pod krivuljo koncentracija v plazmi/čas (AUC) in premo sorazmerno povečanje največje ter najmanjše plazemske koncentracije.

Klozapin se pred izločanjem skoraj popolnoma presnovi. Izmed najvažnejših presnovkov je bilo samo za demetilni presnovek ugotovljeno, da je aktiven. Njegovi farmakološki učinki so podobni učinkom klozapina, a so znatno šibkejši in kratkotrajni. V seču in blatu so odkrili le sledi zdravila v nespremenjeni obliki. Približno 50 % danega odmerka se v obliki presnovkov izloči s sečem, 30 % pa z blatom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka (kar zadeva škodljive vplive na razmnoževanje glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev lavril sulfat
povidon (K25)
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetil škrob (vrsta A)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/aluminij pretisni omot: 3 leta.
PP/aluminij pretisni omot: 4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti (PVC/aluminij ali PP/aluminij)

CLOZALUX 25 mg

Velikosti pakiranja: 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50 in 100 x 50 tablet

CLOZALUX 50 mg

Velikosti pakiranja: 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50 in 100 x 50 tablet

CLOZALUX 100 mg

Velikosti pakiranja: 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 10 x 50 in 100 x 50 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

5363-I-789/08 (25 mg)

5363-I-790/08 (50 mg)

5363-I-791/08 (100 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

16.06.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.03.2010