

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Klozapín môže spôsobiť agranulocytózu. Jeho použitie by malo byť obmedzené na pacientov:

- so schizofréniou, ktorí nereagujú na liečbu alebo majú intoleranciu na antipsychotiká, alebo so psychózou pri Parkinsonovej chorobe, kedy ostatné liečebné postupy zlyhali (pozri časť 4.1),
- ktorí majú na začiatku liečby normálnu hladinu leukocytov (počet bielych krviniek $\leq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) a ANC $\leq 2000/\text{mm}^3$ ($\leq 2,0 \times 10^9/\text{L}$)) a
- u ktorých sa pravidelná kontrola počtu bielych krviniek (WBC) a absolútnych neutrofilov (ANC) môže vykonať nasledovne: raz týždenne počas prvých 18 týždňov liečby a potom minimálne raz za 4 týždne po celú dobu liečby. Monitorovanie musí pokračovať počas liečby a po dobu 4 týždňov po úplnom ukončení liečby klozapínom (pozri časť 4.4).

Ošetrojúci lekár musí konať v úplnom súlade s požadovanými bezpečnostnými opatreniami. Pri každej konzultácii sa musí pacient liečený klozapínom upozorniť na to, aby sa okamžite obrátil na svojho ošetrojúceho lekára, ak sa u neho začne rozvíjať nejaký druh infekcie. Zvláštna pozornosť sa musí venovať chrípke a podobným sťažnostiam, ako sú horúčka a bolesť v krku a iným prejavom infekcie ktoré môžu poukazovať na neutropéniu (pozri časť 4.4).

Liečba klozapínom sa musí ukončiť pod prísny lekársky dohľadom v súlade s oficiálnymi odporúčaniami (pozri časť 4.4).

Myokarditída

Liečba klozapínom sa spája so zvýšeným rizikom myokardiídy, ktorá môže byť v zriedkavých prípadoch smrteľná. Zvýšené riziko myokarditídy je najvyššie počas prvých 2 mesiacov liečby. Tiež boli hlásené zriedkavé prípady kardiomyopatie (pozri časť 4.4).

Myokarditída alebo kardiomyopatia sa môže vyskytnúť u pacientov, ktorí trpia pretrvávajúcou tachykardiou v pokoji, a to najmä počas prvých 2 mesiacov liečby, a/alebo majú búšenie srdca, arytmiu, bolesť na hrudi a ďalšie znaky a príznaky srdcového zlyhania (napr. nevysvetliteľná únava, dýchavičnosť, zrýchlené dýchanie), alebo príznaky, ktoré sa podobajú príznakom infarktu myokardu (pozri časť 4.4).

Ak máte podozrenie na myokarditídu alebo kardiomyopatiu, liečbu klozapínom je potrebné ihneď zastaviť a pacienta musí okamžite vyšetriť kardiológ (pozri časť 4.4).

Pacienti, u ktorých sa vyvinie myokarditída alebo kardiomyopatia, nesmú znovu používať klozapín (pozri časť 4.3 a 4.4).

1. NÁZOV LIEKU

Clozapine Accord 25 mg tablety
Clozapine Accord 100 mg tablety
Clozapine Accord 200 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

25 mg: Každá tableta obsahuje 25 mg klozapínu.
100 mg: Každá tableta obsahuje 100 mg klozapínu.
200 mg: Každá tableta obsahuje 200 mg klozapínu.

Pomocná látka (látky) so známym účinkom:

Laktóza:

25 mg: Každá tableta obsahuje 46 mg laktózy.

100 mg: Každá tableta obsahuje 182 mg laktózy.

200 mg: Každá tableta obsahuje 365 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

25 mg: Svetložlté až žlté okrúhle tablety, s priemerom približne 6,0 mm, neobalené, označené na jednej strane nápisom „FC“ a „1“ na oboch stranách deliacej ryhy a hladké na druhej strane.

100 mg: Svetložlté až žlté okrúhle tablety, s priemerom približne 10,0 mm, neobalené, označené na jednej strane nápisom „FC“ a „3“ na oboch stranách deliacej ryhy a hladké na druhej strane.

200 mg: Svetložlté až žlté tablety v tvare kapsuly, približne 17,0 mm dlhé a 8,0 mm široké, neobalené, označené nápisom „F“ a „C“ a spolu s tromi deliacimi ryhami a označené číslicou „7“ na druhej strane spolu s tromi deliacimi ryhami.

25 mg: Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké dávky.

100 mg: Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké dávky.

200 mg: Deliacia ryha iba napomáha rozlomeniu, aby sa dala tableta ľahšie prehltnúť, neslúži na rozdelenie dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Schizofrénia rezistentná na liečbu

Klozapín je indikovaný u pacientov, ktorí sú rezistentní na liečbu schizofrénie, a u pacientov so schizofréniou, ktorí majú závažné, neliečiteľné neurologické nežiaduce účinky iných antipsychotík, vrátane atypických antipsychotík.

Rezistencia na liečbu sa definuje ako nedostatok uspokojivého klinického zlepšenia napriek použitiu primeraných dávok aspoň dvoch rôznych antipsychotík, vrátane atypických antipsychotík, predpísaných na primeranú dobu.

Len pre 25 a 100 mg tablety:

Psychóza v priebehu Parkinsonovej choroby

Klozapín je tiež indikovaný pri psychotických poruchách vyskytujúcich sa v priebehu Parkinsonovej choroby, v prípadoch, keď zlyhala štandardná liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie sa musí upraviť individuálne. Pri každom pacientovi by sa mala použiť najnižšia účinná dávka. Pri dávkach, ktoré nie sú realizovateľné/praktické s takouto silou, sú k dispozícii iné sily daného lieku. Potrebná je opatrná titrácia ako aj plán deleného dávkovania, aby sa minimalizovalo riziko hypotenzie, kŕčovných záchvatov a sedácie.

Začiatok liečby musí byť obmedzený na pacientov, u ktorých je hladina WBC $\leq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) a ANC $\leq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) v rámci štandardizovaných normálnych limitov.

Úprava dávkovania je indikovaná u pacientov, ktorí tiež dostávajú lieky, ktoré majú farmakodynamické a farmakokinetické interakcie s klozapínom, ako sú benzodiazepíny alebo selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu (pozri časť 4.5).

Prechod z predchádzajúcej liečby antipsychotikami na klozapín

Vo všeobecnosti sa odporúča, aby sa klozapín nepoužíval v kombinácii s inými antipsychotikami. Ak sa liečba klozapínom musí začať u pacienta, ktorý absolvuje perorálnu antipsychotickú liečbu, odporúča sa, aby sa liečba druhým antipsychotikom najprv prerušila tak, že sa dávkovanie bude znižovať smerom dole.

Odporúčajú sa nasledujúce dávky:

Pacienti rezistentní na liečbu schizofrénie

Začiatok liečby

12,5 mg raz alebo dvakrát v prvý deň, po ktorých nasleduje 25 mg raz alebo dvakrát na druhý deň. Ak sa dobre znáša, denná dávka sa môže potom pomaly zvyšovať v prírastkoch 25 až 50 mg, aby sa dosiahla úroveň dávky až do 300 mg/deň v priebehu 2 až 3 týždňov. Potom, ak je to potrebné, sa môže denná dávka ďalej zvyšovať v prírastkoch 50 až 100 mg v intervaloch po pol týždni alebo najlepšie v týždňových intervaloch.

Rozmedzie terapeutických dávok

U väčšiny pacientov sa antipsychotický účinok očakáva po podaní 200 až 450 mg/deň v rozdelených dávkach. Celková denná dávka môže byť rozdelená nerovnomerne, pričom väčšia časť sa má podať pred spaním.

Maximálna dávka

Ak chcete získať úplný terapeutický účinok, u niekoľkých pacientov sa môže vyžadovať vyššia dávka, v takomto prípade sú povolené uvážené prírastky (nepresahujúce 100 mg) až do 900 mg/deň. Ale nesmie sa zabúdať na možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov (najmä kŕčových záchvatov), ktoré sa vyskytujú pri dávkach nad 450 mg/deň.

Udržovacia dávka

Po dosiahnutí maximálneho terapeutického účinku je mnohých pacientov možné účinne udržiavať pri nižších dávkach. Preto sa odporúča opatrná titrácia smerom dole. V liečbe by sa malo pokračovať po dobu najmenej 6 mesiacov. V prípade, že denná dávka neprekročí 200 mg, podávanie jedenkrát denne večer môže byť postačujúce.

Ukončenie liečby

V prípade plánovaného ukončenia liečby klozapínom sa odporúča postupné znižovanie dávky po dobu 1-2 týždňov. Ak je potrebné náhle prerušenie liečby, pacient by mal byť starostlivo sledovaný, či sa u neho nevyskytnú abstinenčné príznaky (pozri časť 4.4).

Opätovný začiatok liečby

U pacientov, u ktorých interval od poslednej dávky klozapínu prekračuje 2 dni, by sa liečba mala znovu začať dávkou 12,5 mg podanou raz alebo dvakrát v prvý deň. Ak je táto dávka dobre tolerovaná, môže sa dávka rýchlejšie titrovať na liečebnú úroveň ako pri odporúčanej počiatočnej liečbe. Avšak u každého pacienta, ktorý mal predtým dýchacie ťažkosti alebo zástavu srdca pri počiatočnej dávke (pozri časť 4.4), alebo potom došlo k úspešnej titrácii na liečebnú dávku, je potrebné vykonať opätovnú titráciu s mimoriadnou opatrnosťou.

Len pre 25 a 100 mg tablety:

Psychotické poruchy vyskytujúce sa v priebehu Parkinsonovej choroby, v prípadoch, keď zlyhala štandardná liečba

Začiatok liečby

Počiatočná dávka nesmie prekročiť 12,5 mg/deň podávaných večer. Následné zvyšovanie dávky sa musí uskutočňovať v prírastkoch 12,5 mg, s maximálne dvomi prírastkami týždenne, maximálne 50 mg; dávka, ktorá sa nemôže dosiahnuť do konca druhého týždňa. Celková denná dávka by sa mala podávať v jednej dávke večer.

Rozmedzie liečebných dávok

Stredná účinná dávka sa zvyčajne pohybuje v rozmedzí 25-37,5 mg/deň. V prípade, že liečba po dobu aspoň jedného týždňa s dávkou 50 mg nie je schopná zabezpečiť uspokojivú liečebnú reakciu, môže sa dávka opatrne zvyšovať o 12,5 mg/týždeň.

Maximálna dávka

Dávka 50 mg/deň by sa mala prekročiť len vo výnimočných prípadoch a nikdy sa nesmie prekročiť maximálna dávka 100 mg/deň.

Zvyšovanie dávky by sa malo obmedziť alebo odložiť, ak sa objaví ortostatická hypotenzia, nadmerný útlm alebo zmätenosť. Počas prvých týždňov liečby je potrebné sledovať krvný tlak.

Udržovacia dávka

V prípade, že došlo k úplnej remisii psychotických príznakov po dobu aspoň 2 týždňov, zvýšenie antiparkinsoník je možné, ak sa indikuje na základe stavu nervov. Ak tento prístup vedie k recidíve psychotických príznakov, dávkovanie klozapínu sa môže zvyšovať v prírastkoch 12,5 mg/týždeň až na maximálne 100 mg/deň, ktoré sa užijú v jednej alebo v dvoch dávkach (pozri vyššie).

Ukončenie liečby

Odporúča sa postupné znižovanie dávky v prírastkoch 12,5 mg počas najmenej jedného týždňa, najlepšie dvoch).

Liečba sa musí okamžite prerušiť v prípade neutropénie alebo agranulocytóza (pozri časť 4.4). V takejto situácii je dôležité dôsledné psychiatrické monitorovanie pacienta, pretože príznaky sa môžu znovu rýchlo objaviť.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poškodením pečene sa musí klozapín podávať opatrne, s pravidelným monitorovaním pečeňových testov (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci

Nevykonalí sa žiadne pediatrické štúdie. Nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť klozapínu u detí a dospievajúcich mladších ako 16 rokov. Nemal by sa používať v tejto skupine, kým nebudú dostupné ďalšie údaje.

Pacienti vo veku 60 rokov a viac

Na začiatku liečby sa odporúča mimoriadne nízka dávka (12,5 mg raz v prvý deň), s následnými prírastkami dávky obmedzenými na 25 mg/deň.

Spôsob podania

Klozapín sa podáva perorálne.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Pacienti, ktorí nie sú schopní absolvovať pravidelné krvné testy.
- Toxická alebo idiosynkratická granulocytopenia/agranulocytóza v anamnéze (s výnimkou granulocytopenie/agranulocytózy ako následok liečby chemoterapiou).
- Agranulocytóza spôsobená klozapínom v anamnéze.
- Liečba klozapínom sa nesmie začať súbežne s látkami, o ktorých je známe, že majú značný potenciál pre vyvolanie agranulocytózy; súbežnému používaniu depotných antipsychotík je potrebné zabrániť.
- Zhoršená funkcia kostnej drene.
- Nekontrolovaná epilepsia.
- Alkoholické a iné toxické psychózy, intoxikácia liekmi, komatózne stavy.
- Kolaps obehového systému a/alebo depresia CNS z akejkoľvek príčiny.
- Závažné poruchy obličiek alebo srdca a srdcovej činnosti (napr. myokarditída).
- Aktívne ochorenie pečene spojené s nevoľnosťou, anorexiou alebo žltackou; progresívne ochorenie pečene, zlyhanie pečene.
- Paralytický ileus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Agranulocytóza

Klozapín môže spôsobiť agranulocytózu. Výskyt agranulocytózy a miera úmrtnosti pri rozvíjajúcej sa agranulocytóze sa výrazne znížila od zavedenia monitorovania počtu bielych krviniek (WBC) a absolútnych neutrofilov (ANC). Nasledujúce preventívne opatrenia sú preto povinné a mali by sa vykonávať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

Vzhľadom na riziká súvisiace s klozapínom je jeho používanie obmedzené na pacientov, u ktorých je liečba indikovaná tak, ako je to uvedené v časti 4.1 a:

- ktorí majú na začiatku liečby normálnu hladinu leukocytov (počet WBC $\leq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) a ANC $\leq 2000/\text{mm}^3$ ($\leq 2,0 \times 10^9/\text{L}$) a
- u ktorých sa pravidelné kontroly počtu WBC a ANC môžu vykonávať každý týždeň počas prvých 18 týždňov a potom najmenej v 4-týždňových intervaloch. Monitorovanie musí pokračovať počas liečby a po dobu 4 týždňov po úplnom ukončení liečby klozapínom.

Pred začatím liečby klozapínom musia pacienti absolvovať krvný test (pozrite si „agranulocytózu“) ako aj vyšetrenie anamnézy a telesné vyšetrenie. Pacienti s anamnézou srdcového ochorenia alebo abnormálnych srdcových nálezov zistených pri telesnom vyšetrení by mali byť vyšetrení u odborného lekára, pričom by vyšetrenia mali zahŕňať EKG, a pacient by mal užívať daný liek iba vtedy, ak očakávaný prínos zreteľne prevažuje nad rizikami (pozri časť 4.3). Ošetrojúci lekár by mal zvážiť vykonanie vyšetrenia s EKG ešte pred začatím liečby.

Ošetrojúci lekár musí konať v úplnom súlade s požadovanými bezpečnostnými opatreniami.

Pred začatím liečby sa musia lekári uistiť, podľa svojich najlepších znalostí, že pacient nemal predtým žiadne nežiaduce hematologické účinky spôsobené klozapínom, ktoré si vyžadovali prerušenie liečby. Predpis by sa nemal vydávať na dobu dlhšiu, ako je interval medzi dvomi krvnými testami.

Okamžité prerušenie liečby liekom Clozapine Accord je povinné, ak je buď počet WBC nižší ako $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) alebo je počet ANC nižší ako $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) kedykoľvek počas liečby klozapínom. Pacienti, u ktorých bola liečba liekom Clozapine Accord prerušená v dôsledku buď nedostatku WBC alebo ANC, nesmú znovu užívať klozapín.

Pri každej konzultácii sa musí pacient liečený klozapínom upozorniť na to, aby sa okamžite obrátil na svojho ošetrojúceho lekára, ak sa u neho začne rozvíjať nejaký druh infekcie. Zvláštna pozornosť sa musí venovať chrípke a podobným sťažnostiam, ako sú horúčka a bolesť v krku a iným prejavom infekcie, ktoré môžu poukazovať na neutropéniu. Pacienti a ich opatrovatelia musia byť informovaní o tom, že v prípade výskytu ktoréhokoľvek z týchto príznakov je potrebné ihneď zistiť počet bielych

krviniek. Ošetrojúci lekár by mal viesť záznamy o výsledkoch krvných testov pre všetkých pacientov a mal by vykonať všetky opatrenia potrebné na zamedzenie toho, aby títo pacienti boli v budúcnosti náhodne vystavení danému lieku.

Pacienti s anamnézou primárnych porúch kostnej drene môžu byť liečení len v prípade, že prínos preváži riziká. Pred začatím užívania klozapínu ich musí dôsledne vyšetriť hematológ.

Pacientom, ktorí majú nízky počet bielych krviniek z dôvodu benígnej etnickej neutropénie, by sa mala venovať osobitná pozornosť a liečba klozapínom sa u nich môže začať len so súhlasom hematológa.

Monitorovanie počtu bielych krviniek (WBC) a počtu absolútnych neutrofilov (ANC)

Počet WBC a diferenciálny krvný obraz sa musia stanoviť do 10 dní pred začatím liečby klozapínom, aby sa zaistilo, že pacienti s normálnym počtom WBC a ANC (počet WBC $\leq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) a počtom ANC $\leq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)) dostanú klozapín. Po začatí liečby klozapínom je potrebné vykonávať pravidelné kontroly počtu WBC a ANC každý týždeň počas prvých 18 týždňov a potom najmenej v štvortýždňových intervaloch.

Monitorovanie musí prebiehať počas celej liečby a po dobu 4 týždňov po úplnom ukončení podávania klozapínu alebo až do obnovy normálneho hematologického stavu (pozrite si časť „Nízky počet WBC/ANC“ nižšie). Pri každej konzultácii musí byť pacient upozornený na to, aby ihneď kontaktoval ošetrojúceho lekára, ak sa u neho objaví akýkoľvek druh infekcie, horúčka, bolesť hrdla alebo iné chrípkové príznaky. Počet WBC a diferenciálny krvný obraz sa musia stanoviť ihneď po objavení sa ktoréhokoľvek príznaku alebo znaku infekcie.

Nízky počet WBC/ANC

Ak počas liečby klozapínom klesne buď počet WBC na $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) až $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) alebo počet ANC na $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) až $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), je potrebné vykonať hematologické hodnotenie aspoň dvakrát týždenne, až kým sa počet WBC a ANC nestabilizuje v rozsahu $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{L}$) a $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{L}$), alebo nebude vyšší.

Okamžité prerušenie liečby liekom Clozapine Accord je povinné, ak je buď počet WBC nižší ako $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) alebo je počet ANC nižší ako $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) počas liečby klozapínom. Počet WBC a diferenciálny krvný obraz by sa potom mali stanoviť každý deň a pacienti by mali byť dôsledne monitorovaní, či sa u nich neobjavia chrípkové príznaky alebo iné príznaky naznačujúce infekciu.

Odporúča sa potvrdenie hematologických hodnôt vykonaním dvoch krvných testov v dvoch po sebe nasledujúcich dňoch; avšak liečba klozapínom sa má prerušiť po prvom krvnom teste.

Po prerušení liečby klozapínom sa vyžaduje hematologické hodnotenie, až kým sa neobnoví normálny hematologický stav.

Tabuľka 1

Počet krvných buniek		Požadovaná činnosť
WBC/ mm^3 (/L)	ANC/ mm^3 (/L)	
≤ 3500 ($\leq 3,5 \times 10^9$)	≤ 2000 ($\leq 2,0 \times 10^9$)	Pokračujte v liečbe klozapínom
Od ≤ 3000 do < 3500 ($\leq 3,0 \times 10^9$ a $< 3,5 \times 10^9$)	Od ≤ 1500 do < 2000 ($\leq 1,5 \times 10^9$ a $< 2,0 \times 10^9$)	Pokračujte v liečbe klozapínom, krvné testy dvakrát do týždňa, až kým sa počty nestabilizujú alebo nezvýšia
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Ihneď ukončíte liečbu klozapínom, krvné testy každý deň, až kým sa neobnoví normálny hematologický stav, monitorovanie infekcie. Pacienta nevystavujte znovu danému lieku.

Ak bola liečba klozapínom ukončená a buď došlo k ďalšiemu poklesu v počte WBC pod $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) alebo počet ANC klesol pod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), liečbu tohto stavu musí mať pod dohľadom skúsený hematológ.

Prerušenie liečby z hematologických dôvodov

Pacienti, u ktorých bola liečba liekom Clozapine Accord prerušená v dôsledku buď nedostatku WBC alebo ANC (pozri vyššie), nesmú znovu užívať klozapín.

Ošetrojúci lekár by mal viesť záznamy o výsledkoch krvných testov pre všetkých pacientov a mal by vykonať všetky opatrenia potrebné na zamedzenie toho, aby títo pacienti boli v budúcnosti náhodne vystavení danému lieku.

Prerušenie liečby z iných dôvodov

U pacientov, ktorí sú liečení klozapínom dlhšie ako 18 týždňov a prerušili liečbu na viac ako 3 dni, ale menej ako 4 týždne, je potrebné monitorovať počet WBC a ANC každý týždeň po dobu ďalších 6 týždňov. Ak sa nevyskytne žiadna hematologická abnormalita, môže sa obnoviť monitorovanie v intervaloch nie dlhších ako 4 týždne. Ak bola liečba klozapínom prerušená po dobu 4 týždňov alebo dlhšie, vyžaduje sa monitorovanie každý týždeň po dobu nasledujúcich 18 týždňov liečby a dávku je potrebné opätovne titrovať (pozri časť 4.2).

Ďalšie preventívne opatrenia

Tento liek obsahuje laktózu.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózovo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Eozinofília

V prípade **eozinofílie** sa odporúča ukončenie liečby klozapínom, ak počet eozinofilov stúpne nad $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$); liečba sa môže obnoviť len potom, keď počet eozinofilov klesne pod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Trombocytopenia

V prípade **trombocytopenie** sa odporúča prerušenie liečby klozapínom, ak počet krvných doštičiek klesne pod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$).

Kardiovaskulárne ochorenia

Ortostatická hypotenzia, so synkopou alebo bez nej, sa môže objaviť počas liečby klozapínom. Zriedkavo môže dôjsť ku kolapsu, ktorý môže byť sprevádzaný zástavou srdca a/alebo dýchania. Takéto udalosti sú pravdepodobnejšie pri súbežnom užívaní benzodiazepínov alebo akýchkoľvek iných psychotropných látok (pozri časť 4.5) a počas počiatkovej titrácie v súvislosti s rýchlym zvýšením dávky; vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môžu vyskytnúť aj po prvej dávke. Preto pacienti, ktorí sú na začiatku liečby klozapínom, vyžadujú prísny lekársky dohľad. Monitorovanie krvného tlaku počas státia a v ľahu je potrebné počas prvých týždňov liečby pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Z analýzy bezpečnostných databáz vyplýva, že použitie klozapínu sa spája so zvýšeným rizikom **myokarditídy**, najmä počas, ale nie obmedzene, prvých dvoch mesiacov liečby. Niektoré prípady myokarditídy boli smrteľné. **Perikarditída/perikardiálna efúzia a kardiomyopatia** boli tiež hlásené v súvislosti s užívaním klozapínu; tieto správy tiež zahŕňali prípady úmrtia.

Myokarditída alebo kardiomyopatia sa môže vyskytnúť u pacientov, ktorí trpia pretrvávajúcou tachykardiou v pokoji, a to najmä počas prvých dvoch mesiacov liečby, a/alebo majú búšenie srdca, arytmiu, bolesť na hrudi a ďalšie znaky a príznaky srdcového zlyhania (napr. nevysvetliteľná únava, dýchavičnosť, zrýchlené dýchanie), alebo príznaky, ktoré sa podobajú príznakom infarktu myokardu. Ďalšie príznaky, ktoré môžu byť prítomné okrem vyššie uvedených, zahŕňajú chrípkové príznaky. Ak máte podozrenie na myokarditídu alebo kardiomyopatiu, liečbu klozapínom je potrebné ihneď ukončiť a pacienta musí okamžite vyšetriť kardiológ.

U pacientov, ktorým sa počas liečby klozapínom diagnostikuje kardiomyopatia, sa môže vyvinúť nedovieravosť mitrálnej chlopne. Nedovieravosť mitrálnej chlopne bola hlásená v prípadoch kardiomyopatie súvisiacej s liečbou klozapínom. Tieto prípady nedovieravosti mitrálnej chlopne sa pri dvojrozmernej echokardiografii (2DEcho) zaznamenali ako ľahká až stredne ťažká mitrálna regurgitácia (pozri časť 4.8).

Pacienti, u ktorých sa vyvinula myokarditída alebo kardiomyopatia, nesmú znovu používať klozapín.

Infarkt myokardu

V postmarketingových hláseniach boli zaznamenané prípady **infarktu myokardu**, vrátane smrteľných prípadov. Posúdenie príčinnej súvislosti bolo zložité vo väčšine týchto prípadov z dôvodu závažných, už existujúcich ochorení srdca a možných iných príčin.

Predĺženie intervalu QT

Podobne ako u iných antipsychotík aj tu je potrebná opatrnosť u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s rodinnou anamnézou **predĺženia intervalu QT**.

Podobne ako u iných antipsychotík aj tu je potrebná opatrnosť, ak sa klozapín predpisuje s liekom predlžujúcim interval QTc.

Cerebrovaskulárne nežiaduce príhody

V randomizovaných, placebo kontrolovaných klinických štúdiách sa pozorovalo približne 3-násobné zvýšenie rizika cerebrovaskulárných nežiaducich príhod u dementných pacientov liečených niektorými atypickými antipsychotikami. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko nie je možné vylúčiť ani u iných antipsychotík alebo v iných populáciách pacientov. Klozapín by sa mal používať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre cievnu mozgovú príhodu.

Riziko tromboembolizmu

Vzhľadom na to, že používanie klozapínu sa môže spájať s **tromboembolizmom**, je potrebné zabrániť imobilizácii pacientov.

Prípady venózneho tromboembolizmu (VTE) boli hlásené pri používaní antipsychotík. Keďže u pacientov liečených antipsychotikami sú často prítomné získané rizikové faktory pre VTE, všetky možné rizikové faktory pre VTE by sa mali určiť pred a počas liečby klozapínom a mali by sa vykonať preventívne opatrenia.

Krčové záchvaty

Pacienti s epilepsiou sa majú dôsledne sledovať počas liečby klozapínom, pretože boli hlásené krče v závislosti od veľkosti dávky. V takýchto prípadoch by sa mala dávka znížiť (pozri časť 4.2) a v prípade potreby by sa mala začať antikonvulzívna liečba.

Anticholinergné účinky

Klozapín vykazuje anticholinergnú činnosť, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky v celom tele. Dôsledný dohľad je indikovaný v prítomnosti **zväčšenia prostaty** a **glaukómu s úzkym uhlom**. Pravdepodobne z dôvodu jeho anticholinergických účinkov sa klozapín spája s rôznym stupňom **poškodenia peristaltiky čriev**, počnúc **zápchou** až po **nepriechodnosť čriev**, **fekálnu impakciu**, **paralytický ileus**, **megakolón** a **intestinálny infarkt/ischémiu** (pozri časť 4.8). V zriedkavých prípadoch môžu byť tieto prípady smrteľné. Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom, ktorí užívajú súbežne lieky spôsobujúce zápchu (najmä s anticholinergickými vlastnosťami, ako sú niektoré antipsychotiká, antidepresíva a antiparkinsoniká), ktorí majú v anamnéze ochorenia hrubého čreva alebo absolvovali operáciu dolnej časti brušnej dutiny, pretože by toto mohlo zhoršiť ich situáciu. Je nevyhnutné, aby sa záпча rozpoznala a aktívne liečila.

Horúčka

Počas liečby klozapínom môže u pacientov dôjsť k prechodnému **zvýšeniu teploty** nad 38 °C, s vrcholným výskytom počas prvých 3 týždňov liečby. Táto horúčka je vo všeobecnosti neškodná. Občas sa môže spájať so zvýšením alebo znížením počtu WBC. Pacienti s horúčkou je potrebné starostlivo vyšetriť, aby bola vylúčená možnosť prebiehajúcej infekcie alebo vzniku agranulocytózy.

V prítomnosti vysokej horúčky je potrebné brať do úvahy možnosť **neuroleptického malígneho syndrómu** (NMS). Ak sa potvrdí diagnóza NMS, liečba klozapínom by sa mala ihneď ukončiť a mali by sa prijať príslušné zdravotnícke opatrenia.

Pády

Klozapín môže spôsobiť záchvaty, somnolenciu, posturálnu hypotenziu, motorickú a senzorickú nestabilitu, ktoré môžu viesť k pádom a následne k zlomeninám alebo iným zraneniam. U pacientov s ochoreniami, stavmi alebo liekmi, ktoré by mohli zhoršiť tieto účinky, zhodnoťte riziko pádu pri začatí antipsychotickej liečby a hodnotenie opakujte u pacientov s dlhodobou antipsychotickou liečbou.

Metabolické zmeny

Atypické antipsychotiká, vrátane klozapínu, sa spájajú s výskytom metabolických zmien, ktoré môžu zvyšovať kardiovaskulárne/cerebrovaskulárne riziko. Tieto metabolické zmeny môžu zahŕňať hyperglykémiu, dyslipidémiu a zvýšenie telesnej hmotnosti. Zatiaľ čo atypické antipsychotiká môžu spôsobovať niektoré metabolické zmeny, každé liečivo v danej triede má svoj špecifický profil.

Hyperglykémia

Zhoršená tolerancia glukózy a/alebo vznik alebo exacerbácia diabetes mellitus sa počas liečby klozapínom vyskytli len zriedkavo. Mechanizmus tohto možného spojenia nebol zatiaľ potvrdený. Prípady závažnej hyperglykémie s ketoacidózou alebo hyperosmolárnou kómou boli hlásené veľmi zriedkavo u pacientov bez predchádzajúcej histórie hyperglykémie, z ktorých niektoré boli smrteľné. Keď boli k dispozícii údaje z následných kontrol, ukončenie liečby klozapínom malo väčšinou za následok zhoršenie glukózovej tolerancie a opätovné nasadenie liečby klozapínom malo za následok jej opätovný výskyt. Pacienti s potvrdenou diagnózou diabetes mellitus, u ktorých sa začala liečba atypickými antipsychotikami, je potrebné pravidelne monitorovať s ohľadom na zhoršenie kontroly hladiny glukózy.

Pacienti s rizikovými faktormi pre vznik diabetes mellitus (napr. obezita, rodinná anamnéza diabetu), u ktorých sa začala liečba atypickými antipsychotikami, by mali absolvovať testovanie hladiny glukózy v krvi nalačno na začiatku liečby a pravidelne počas liečby. Pacienti, u ktorých sa objavia príznaky hyperglykémie počas liečby atypickými antipsychotikami, by mali absolvovať testovanie hladiny glukózy v krvi nalačno. V niektorých prípadoch sa hyperglykémia odstránila, keď bola ukončená liečba atypickými antipsychotikami; u niektorých pacientov sa však vyžaduje pokračovanie antidiabetickej liečby napriek vysadeniu podozrivého lieku. Ukončenie liečby klozapínom je potrebné zvážiť u pacientov, kde aktívna liečba hyperglykémie zlyhala.

Dyslipidémia

Nežiaduce zmeny lipidov sa pozorovali u pacientov liečených atypickými antipsychotikami, vrátane klozapínu. Odporúča sa klinické monitorovanie, vrátane východiskových a pravidelných následných vyšetrení lipidov u pacientov užívajúcich klozapín.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Zvýšenie telesnej hmotnosti bolo pozorované pri používaní atypických antipsychotík, vrátane klozapínu. Odporúča sa klinické sledovanie telesnej hmotnosti.

Reakcie, abstinénčné príznaky

Akútne abstinénčné reakcie boli hlásené po náhlom ukončení liečby klozapínom, preto sa odporúča postupné vysadenie lieku. Ak je potrebné náhle prerušenie (napr. z dôvodu leukopénie), pacient by mal byť starostlivo sledovaný, či sa u neho neopakujú psychotické príznaky a príznaky súvisiace s cholínergnými reakciami, ako sú potenie, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie a hnačka.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stabilnými, už existujúcimi ochoreniami pečene, môžu užívať klozapín, ale musia pravidelne absolvovať pečeňové testy. Pečeňové testy by sa mali byť vykonávať u pacientov, u ktorých sa počas liečby klozapínom vyskytnú príznaky možnej **pečeňovej dysfunkcie**, ako je nevoľnosť, vracanie a/alebo anorexia. Ak je zvýšenie hodnôt klinicky významné (viac ako 3-násobok

UNL), alebo ak sa objavia príznaky žltacky, liečba klozapínom sa má ukončiť. Môže sa obnoviť (pozri „Opätovný začiatok liečby“ v časti 4.2) len vtedy, ak sú výsledky pečeňových testov normálne. V takýchto prípadoch by sa po opätovnom začatí liečby klozapínom mala funkcia pečene dôsledne sledovať.

Pacienti vo veku 60 rokov a viac

U pacientov vo veku 60 rokov a viac sa odporúča začať liečbu s nižšou dávkou (pozri časť 4.2).

Počas liečby klozapínom sa môže objaviť ortostatická hypotenzia a boli tiež hlásené prípady tachykardie, ktoré môžu byť trvalé. Pacienti vo veku 60 rokov a viac, predovšetkým tí s oslabenou kardiovaskulárnou funkciou, môžu byť náchylnejší k týmto účinkom.

Pacienti vo veku 60 rokov a viac rokov môžu byť tiež zvlášť náchylní k anticholinergickým účinkom klozapínu, ako je retencia moču a zápcha.

Zvýšená úmrtnosť u starších ľudí s demenciou:

Údaje z dvoch veľkých výskumných štúdií ukázali, že starší ľudia s demenciou, ktorí sú liečení antipsychotikami, majú mierne zvýšené riziko úmrtia v porovnaní s tými, ktorí nie sú nimi liečení. Existuje dostatok údajov pre stabilný odhad presnej miery rizika a príčina zvýšeného rizika nie je známa.

Clozapine Accord nie je schválený na liečbu porúch správania spôsobených demenciou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikácie súbežného použitia

Liečivá, o ktorých je známe, že majú značný potenciál pre potlačenie funkcie kostnej drene, sa nesmú používať súbežne s liekom Clozapine Accord (pozri časť 4.3).

Dlhodobou pôsobiace depotné antipsychotiká (ktoré majú myelosupresívny potenciál) sa nesmú používať súbežne s liekom Clozapine Accord, pretože tieto sa nemôžu rýchlo odstrániť z tela v situáciách, kedy to môže byť potrebné, napr. pri neutropénii (pozri časť 4.3).

Alkohol by sa nemal súbežne užívať s klozapínom z dôvodu možného zosilnenia sedácie.

Preventívne opatrenia, vrátane úpravy dávkovania

Klozapín môže zvýšiť centrálné účinky sedatívneho CNS, ako sú drogy, antihistaminiká a benzodiazepíny. Zvýšená opatrnosť sa odporúča vtedy, keď sa začína s liečbou klozapínom u pacientov, ktorí užívajú benzodiazepíny alebo akékoľvek iné psychotropné látky. Títo pacienti môžu mať zvýšené riziko kolapsu obehového systému, ktorý v zriedkavých prípadoch môže byť vážny a môže viesť k zástave srdca a/alebo dýchania. Nie je jasné, či je možné zabrániť kolapsu srdca alebo dýchania úpravou dávky.

Vzhľadom na možnosť aditívnych účinkov je nevyhnutná opatrnosť pri súbežnom podávaní liečiv, ktoré majú anticholinergné, hypotenzívne alebo respiračne tlmivé účinky.

Vzhľadom na anti-alfa-adrenergné vlastnosti môže klozapín znižovať účinok norepinefrínu zvyšujúceho krvný tlak alebo iných, prevažne alfa-adrenergných látok, a môže zvrátiť presorový účinok adrenalínu.

Súbežné podávanie liečiv, ktoré inhibujú činnosť niektorých izoenzýmov cytochrómu P450, môže zvýšiť hladiny klozapínu a možno bude potrebné znížiť dávku klozapínu, aby sa zabránilo nežiaducim účinkom. Toto je dôležitejšie pre inhibítory CYP 1A2, ako sú kofeín (pozri nižšie), perazín a selektívny inhibítory spätného vychytávania serotonínu, fluvoxamín. Niektoré z ďalších selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu, ako je fluoxetín, paroxetín a v menšej miere sertralín, sú inhibítory CYP 2D6 a v dôsledku toho sú hlavné farmakokinetické interakcie s klozapínom menej pravdepodobné. Podobne sú farmakokinetické interakcie s inhibítormi CYP 3A4, ako sú azolové

antimykotiká, cimetidín, erytromycín a inhibítory proteázy, nepravdepodobné, aj keď niektoré boli hlásené. Hormonálna antikoncepcia (vrátane kombinácií estrogénu a progesterónu alebo len progesterón) je inhibítorom CYP 1A2, CYP 3A4 a CYP 2C19. Z tohto dôvodu začatie alebo ukončenie užívania hormonálnej antikoncepcie môže vyžadovať úpravu dávky klozapínu podľa individuálnej potreby lekárskej starostlivosti. Keďže koncentrácia klozapínu v plazme sa zvyšuje príjmom kofeínu a znižuje takmer o 50 % po 5-dňovom období bez kofeínu, možno bude potrebná zmena dávkovania klozapínu, ak dôjde k zmene vo zvyklostiach v pití kofeínu. V prípade náhleho ukončenia fajčenia, sa koncentrácia klozapínu v plazme môže zvýšiť, čo vedie k zvýšeniu nežiaducich účinkov.

Boli hlásené prípady interakcie medzi citalopramom a klozapínom, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spojených s klozapínom. Povaha tejto interakcie nebola úplne objasnená.

Súbežné podávanie látok, ktoré indukujú enzýmy cytochrómu P450, môžu znižovať hladiny klozapínu v plazme, čo vedie k zníženiu účinnosti. K látkam, o ktorých je známe, že stimulujú enzýmy cytochrómu P450, a s hlásenými interakciami s klozapínom patrí napr. karbamazepín (nesmie sa používať súčasne s klozapínom kvôli jeho myelosupresívnemu potenciálu), fenytoín a rifampicín. Známe indukory CYP1A2, ako je omeprazol, môžu viesť k zníženiu hladín klozapínu. Potenciál pre zníženie účinnosti klozapínu je potrebné zvážiť, keď sa použije v kombinácii s týmito látkami.

Iné

Súbežné užívanie lítia alebo iných liekov pôsobiacich na CNS môže zvýšiť riziko vývoja neuroleptického malígneho syndrómu (NMS).

Boli hlásené zriedkavé, ale závažné prípady záchvatov, vrátane nástupu kŕčov u iných ako epileptických pacientov, a ojedinelé prípady delíria, kde bol klozapín podávaný spoločne s kyselinou valproovou. Tieto účinky boli pravdepodobne spôsobené farmakodynamickými interakciami, ktorých mechanizmus nebol stanovený.

Opatrnosť je potrebná u pacientov podstupujúcich súbežnú liečbu s ďalšími látkami, ktoré sú buď inhibítory alebo indukory izoenzymov cytochrómu P450. Pri tricyklických antidepresívach, fenotiazínoch a antiarytmách typu 1_C, o ktorých je známe, že sa viažu na cytochróm P450 2D6, neboli doteraz pozorované žiadne klinicky významné interakcie.

Podobne ako u iných antipsychotík, aj tu je potrebná opatrnosť, ak sa klozapín predpisuje s liekom predlžujúcim interval QTc alebo ak spôsobujú nerovnováhu elektrolytov.

Súhrn liekových interakcií, ktoré sa považujú za najdôležitejšie pri užívaní klozapínu, je uvedený v Tabuľke 2 nižšie. Zoznam nie je úplný.

Tabuľka 2: Odkaz na najbežnejšie liekové interakcie s klozapínom

Liek	Interakcie	Komentáre
Lieky potláčajúce funkciu kostnej drene (napr. karbamazepín, chloramfenikol), sulfónamidy (napr. co trimoxazol), pyrazolónové analgetiká (napr. fenylobutazón), penicilamín, cytotoxické látky a dlhodobo pôsobiace depotné injekcie antipsychotík	V interakcii sa zvyšuje riziko a/alebo závažnosť potlačenia funkcie kostnej drene.	Klozapín sa nesmie používať súčasne s inými látkami, ktoré majú dobre známy potenciál potlačiť funkciu kostnej drene (pozri časť 4.3).

Benzodiazepíny	Súčasné užívanie môže zvýšiť riziko kolapsu obehového systému, čo môže viesť k zástave srdca a/alebo dýchania.	Aj keď je výskyt zriedkavý, odporúča sa zvýšená pozornosť pri spoločnom používaní týchto látok. Hlásenia naznačujú, že respiračné depresie a kolaps sa pravdepodobnejšie objavujú na začiatku liečby s touto kombináciou alebo keď sa klozapín pridá k stanovenému režimu užívania benzodiazepínu.
Anticholinergiká	Klozapín potencuje účinok týchto látok pomocou aditívnej anticholinergnej činnosti.	Sledujte pacientov, či nemajú anticholinergné vedľajšie účinky, napr. zápchu, predovšetkým ak sa použije na kontrolu hypersalivácie.
Antihypertenzíva	Klozapín môže zosilňovať hypotenzívne účinky týchto liekov kvôli svojim sympatikomimetickým antagonistickým účinkom.	Odporúča sa zvýšená opatrnosť v prípade, že sa klozapín používa súčasne s antihypertenzívami. Pacienti majú byť poučení o riziku hypotenzie, najmä počas obdobia počiatočnej titrácie dávky.
Alkohol, MAOI, depresory CNS, vrátane narkotík a benzodiazepínov	Zvýšené centrálné účinky. Aditívne účinky depresie CNS a interferencia výkonu kognitívnych funkcií a nervov, keď sa používa v kombinácii s týmito látkami.	Odporúča sa zvýšená opatrnosť v prípade, že sa klozapín používa súčasne s látkami aktívne pôsobiace na CNS. Poučte pacientov o možných aditívnych sedatívnych účinkoch a upozornite ich, aby neriadili vozidlá alebo obsluhovali stroje.
Látky vysoko viazané na proteíny (napr. warfarín a digoxín)	Klozapín môže spôsobiť zvýšenie koncentrácií týchto látok v plazme v dôsledku odsunu od plazmatických proteínov.	Pacienti by mali byť sledovaní na výskyt nežiaducich účinkov spojených s užívaním týchto látok a dávky proteínu viazaných na dané látky je potrebné upraviť, ak je to potrebné.
Fenytóin	Pridanie fenytóinu do režimu s klozapínom môže spôsobiť pokles koncentrácie klozapínu v plazme.	Ak je potrebné použiť fenytóin, pacient musí byť starostlivo sledovaný, či u neho nedôjde k zhoršeniu alebo opätovnému výskytu psychotických príznakov.
Lítium	Súčasné užívanie môže zvýšiť riziko vývoja neuroleptického malígneho syndrómu (NMS).	Sledujte prejavy a príznaky NMS.
Látky vyvolávajúce CYP1A2 (napr. omeprazol)	Súčasné užívanie môže znížiť hladinu klozapínu.	Je potrebné brať do úvahy potenciál pre zníženie účinnosti klozapínu.
Látky vyvolávajúce CYP1A2 (napr. fluvoxamín, kofeín, ciprofloxacín, perazín alebo hormonálna antikoncepcia (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)).	Súčasné užívanie môže zvýšiť hladinu klozapínu.	Potenciál pre zvýšenie výskytu nežiaducich účinkov. Je taktiež potrebné postupovať obozretne po ukončení súčasného užívania inhibičných liekov CYP1A2 alebo CYP3A4, pretože by mohlo dôjsť k zníženiu hladiny klozapínu. účinok inhibície CYP2C19 môže byť minimálny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Pre klozapín existujú len obmedzené klinické údaje o účinkoch v tehotenstve. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na tehotenstvo, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Je potrebné venovať zvýšenú pozornosť pri predpisovaní lieku tehotným ženám.

U novorodencov vystavených antipsychotikám (vrátane klozapínu) počas tretieho trimestra tehotenstva existuje riziko nežiaducich účinkov, vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných príznakov, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a v trvaní po užití. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, trasu, ospalosti, respiračnej tiesne alebo porúch pri kŕmení. Z tohto dôvodu by mali byť novorodenci dôsledne sledovaní.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách ukazujú, že klozapín sa vylučuje do materského mlieka a má vplyv na dojčatá; preto by matky užívajúce klozapín nemali dojčiť.

Fertilita

Dostupné údaje o účinkoch klozapínu na plodnosť u ľudí sú nepresvedčivé. U samcov a samíc potkanov klozapín neovplyvnil plodnosť pri podaní až 40 mg/kg, čo zodpovedá pomernej ľudskej dávke 6,4 mg/kg alebo približne jednej tretine maximálnej prípustnej dávky u dospelého človeka.

Ženy v reprodukčnom veku

K obnoveniu menštruačného cyklu môže dôjsť v dôsledku prechodu z iných antipsychotík na klozapín. Z tohto dôvodu je potrebné u žien v plodnom veku zabezpečiť vhodné antikoncepcné opatrenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na schopnosť klozapínu spôsobiť útlm a znížiť prah krčív by sa malo vyhýbať takým činnostiam, ako je riadenie vozidiel alebo obsluha strojov, a to najmä počas prvých týždňov liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Z väčšej časti je profil nežiaducich účinkov klozapínu predvídateľný na základe jeho farmakologických vlastností. Dôležitou výnimkou je jeho tendencia spôsobiť agranulocytózu (pozri časť 4.4). Vzhľadom na toto riziko je jeho použitie obmedzené na liečbu rezistentnej schizofrénie <a psychózy vyskytujúcej sa v priebehu Parkinsonovej choroby v prípadoch, kedy štandardná liečba zlyhala> <len pre 25 a 100 mg tablety>. Kým sledovanie krvného obrazu je nevyhnutnou súčasťou starostlivosti o pacientov užívajúcich klozapín, lekár si musí byť vedomý ďalších zriedkavých, ale závažných nežiaducich účinkov, ktoré môžu byť diagnostikované v počiatočných štádiách iba starostlivým pozorovaním a kladením otázok pacientovi, aby sa zabránilo chorobnosti a úmrtnosti.

Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky klozapínu patria agranulocytóza, krče, vplyvy na kardiovaskulárny systém a horúčka (pozri časť 4.4). Najčastejšími vedľajšími účinkami sú ospalosť/útlm, závraty, tachykardia, zápcha a hypersalivácia.

Údaje z klinických skúšok ukázali, že rôzny podiel pacientov liečených klozapínom (od 7,1 do 15,6 %) ukončil liečbu v dôsledku nežiaduceho účinku, vrátane iba tých, ktoré by sa mohli primerane pripísať klozapínu. K najbežnejším udalostiam, ktoré sa považujú za príčinu ukončenia liečby, patria leukopénia, ospalosť, závrat (okrem vertigo) a psychotické poruchy.

Krv a lymfatický systém

Vývoj granulocytopenie a agranulocytózy je rizikom súvisiacim s liečbou klozapínom. Aj keď sú vo všeobecnosti reverzibilné po ukončení liečby, agranulocytóza môže viesť ku sepe a môže mať smrteľné následky. Vzhľadom na to, že je potrebné okamžité ukončenie liečby, aby sa zabránilo rozvoju život ohrozujúcej agranulocytózy, sledovaneí počtu WBC je povinné (pozri časť 4.4). V nižšie

uvedenej Tabuľke 3 je zhrnutý odhadovaný výskyt agranulocytózy pre každé obdobie liečby klopazínom.

Tabuľka 3: Odhadovaný výskyt agranulocytózy¹

Obdobie liečby	Výskyt agranulocytózy na 100 000 osôb-týždne ² sledovania
Týždne 0-18	32,0
Týždne 19-52	2,3
Týždne 53 a viac	1,8

¹ Na základe údajov z celoživotného registra UK Clozapine Patient Monitoring Service z obdobia 1989 až 2001.

² Osoba-čas je súčtom jednotlivých časových jednotiek, počas ktorých boli pacienti v registri vystavení klopazínu predtým, ako sa u nich vyvinula agranulocytóza. Napríklad 100,000 osôb-týždňov sa mohlo pozorovať u 1 000 pacientov, ktorí boli v registri po dobu 100 týždňov ($100 * 1\,000 = 100\,000$), alebo 200 pacientov, ktorí boli v registri po dobu 500 týždňov ($200 * 500 = 100\,000$) predtým, ako sa u nich vyvinula agranulocytóza.

Kumulatívna incidencia podľa údajov z celoživotného registra UK Clozapine Patient Monitoring Service (0-11,6 rokov v období 1989 až 2001) je 0,78 %. Väčšina prípadov (približne 70 %) sa objavila v priebehu prvých 18 týždňov liečby.

Poruchy metabolizmu a výživy

Zhoršená tolerancia glukózy a/alebo vznik alebo exacerbácia diabetu mellitus sa počas liečby klopazínom vyskytli len zriedkavo. Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná hyperglykémia, ktorá niekedy viedla ku ketoacidóze/hyperosmolárnej kóme, u pacientov liečených klopazínom bez predchádzajúcej anamnézy hyperglykémie. Hladiny glukózy sa normalizovali u väčšiny pacientov po ukončení liečby klopazínom a v niekoľkých prípadoch sa hyperglykémia opakovala, keď sa znovu začala liečba klopazínom. Hoci väčšina pacientov mala rizikové faktory pre diabetes mellitus nezávislý na podávaní inzulínu, hyperglykémia bola tiež dokumentovaná u pacientov, ktorí nemali žiadne známe rizikové faktory (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Veľmi častými nežiaducimi účinkami sú ospalosť/útlm a závraty.

Klopazín môže spôsobiť zmeny v EKG, vrátane výskytu komplexu hrot a vlna (spike and wave). Znižuje to prah kŕčových záchvatov v spôsobe závislom od dávky a môže vyvolať myoklonické záškľby alebo generalizované kŕčové záchvaty. Tieto príznaky sa pravdepodobnejšie vyskytujú pri rýchlom zvyšovaní dávky u pacientov s existujúcou epilepsiou. V takýchto prípadoch by sa mala dávka znížiť a v prípade potreby by sa mala začať antikonvulzívna liečba. Je potrebné sa vyhnúť použitiu karbamazepínu kvôli jeho potenciálu pre potlačenie funkcie kostnej drene a tiež je potrebné brať do úvahy pri iných antikonvulzívach možnosť farmakokinetickej interakcie. V zriedkavých prípadoch môže u pacientov liečených klopazínom dôjsť k delíriu.

Veľmi zriedkavo bola hlásená tardívna dyskinéza u pacientov liečených klopazínom, ktorí boli liečení inými antipsychotikami. U pacientov, u ktorých sa vyvinula tardívna dyskinéza počas užívania iných antipsychotík, sa ich stav zlepšil po začatí liečby klopazínom.

Poruchy srdca

Môže sa vyskytnúť tachykardia a posturálna hypotenzia so synkopou alebo bez nej, predovšetkým v prvých týždňoch liečby. Prevalencia a závažnosť hypotenzie je ovplyvnená rýchlosťou a rozsahom titrácie dávky. Počas liečby klopazínom bol hlásený kolaps obehového systému ako dôsledok závažnej hypotenzie, najmä v súvislosti s agresívnou titráciou, s možnými závažnými následkami so zástavou srdca alebo dýchania.

U menšej časti pacientov liečených klopazínom sa zaznamenali zmeny v EKG podobné tým, ktoré sa vyskytli počas liečby antipsychotikami, vrátane depresie segmentu S-T a sploštenia alebo inverzie vln

T, čo sa normalizovalo po ukončení liečby klozapínom. Klinický význam týchto zmien nie je jasný. Avšak tieto abnormality boli pozorované u pacientov s myokarditídou, preto je potrebné ich brať do úvahy.

Boli hlásené ojedinelé prípady srdcových arytmií, perikarditídy/ perikardiálnej efúzie a myokarditídy, z ktorých niektoré boli smrteľné. Väčšina prípadov myokarditídy sa vyskytla počas prvých 2 mesiacov liečby klozapínom. Kardiomyopatia sa vo všeobecnosti objavila počas liečby neskôr.

Eozinofília bola hlásená u niektorých prípadov myokarditídy (približne 14 %) a perikarditídy/perikardiálneho výpotku; nie je však známe, či je eozinofília spoľahlivým prediktorom karditídy.

K známkam a príznakom myokarditídy alebo kardiomyopatie patria pretrvávajúca tachykardia v pokoji, búšenie srdca, arytmia, bolesť na hrudi a ďalšie znaky a príznaky srdcového zlyhania (napr. nevysvetliteľná únava, dýchavičnosť, zrýchlené dýchanie), alebo príznaky, ktoré sa podobajú príznakom infarktu myokardu. Ďalšie príznaky, ktoré môžu byť prítomné okrem vyššie uvedených, zahŕňajú chrípkové príznaky.

Je známe, že sa vyskytuje náhle, nevysvetliteľné úmrtie u psychiatrických pacientov, ktorí dostávajú konvenčné antipsychotiká, ale tiež k nemu došlo u neliečených psychiatrických pacientov. Takéto úmrtia boli hlásené len veľmi zriedkavo u pacientov liečených klozapínom.

Poruchy ciev

Boli hlásené zriedkavé prípady tromboembolizmu.

Dýchací systém

Veľmi zriedkavo došlo k respiračnej depresii alebo zástave, s kolapsom obehového systému alebo bez neho (pozri časť 4.4 a 4.5).

Tráviaci systém

Zápcha a hypersalivácia boli pozorované veľmi často, nevoľnosť a vracanie často. Veľmi zriedkavo sa môže objaviť ileus (pozri časť 4.4). Zriedkavo sa môže liečba klozapínom spájať s dysfágiou. Môže sa vyskytnúť aspirácia požitej potravy u pacientov s dysfágiou, alebo ako následok akútneho predávkovania.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Zriedkavo sa môže objaviť prechodné, asymptomatické zvýšenie pečeňových enzýmov a hepatitída a cholestatická žltáčka. Veľmi zriedkavo bola hlásená fulminantná pečeňová nekróza. Ak sa objaví žltáčka, je potrebné liečbu klozapínom ukončiť (pozri časť č. 4.4). V zriedkavých prípadoch bola hlásená akútna pankreatitída.

Poruchy obličiek

Boli hlásené ojedinelé prípady akútnej intersticiálnej nefritídy v súvislosti s liečbou klozapínom.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady priapizmu.

Celkové poruchy

Boli hlásené prípady neuroleptického malígneho syndrómu (NMS) u pacientov, ktorí dostávali klozapín, a to buď samostatne alebo v kombinácii s lítiom alebo inými liečivami pôsobiacimi na CNS.

Boli hlásené akútne abstinenčné príznaky (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov:

V tabuľke nižšie (Tabuľka 4) sú uvedené nežiaduce účinky zozbierané z hlásení, ktoré boli podané spontánne a ktoré sa získali počas klinických štúdií.

Tabuľka 4: Odhad výskytu nežiaducich účinkov vyskytujúcich sa počas liečby na základe hlásení, ktoré boli podané spontánne a ktoré sa získali počas klinických štúdií.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie výskytu s použitím nasledujúceho pravidla: Veľmi časté ($\leq 1/10$), časté ($\leq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\leq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\leq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné ich odhadnúť z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Neznáme	Sepsa*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Leukopénia/znížený počet WBC/neutropénia, eozinofília, leukocytóza
Menej časté	Agranulocytóza
Zriedkavé	Anémia
Veľmi zriedkavé	Trombocytopénia, trombocytémia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Angioedém*, leukocytoklastická vaskulitída*, lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*
Poruchy endokrinného systému	
Neznáme	Pseudofeochromocytóm
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti
Zriedkavé	Diabetes mellitus, zhoršená tolerancia glukózy, obezita*
Veľmi zriedkavé	Hyperosmolárna kóma, ketoacidóza, ťažká hyperglykémia, hypercholesterolémia Hypertriglyceridémia
Psychické poruchy	
Časté	Dyzartria
Menej časté	Dysfémia
Zriedkavé	Vzrušenie, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Ospalosť/útlm, závraty
Časté	Kŕčové záchvaty/kŕče/myoklonické záškľby, extrapyramídové príznaky, akatízia, trasenie, stuhnutosť, bolesť hlavy
Menej časté	Neuroleptický malígnny syndróm
Zriedkavé	Zmätenosť, delírium
Veľmi zriedkavé	Tardívna dyskinéza, obsesívno-kompulzívne symptómy
Neznáme	Cholinergný syndróm (po náhlom ukončení liečby)*, zmeny v EKG*, pleurothotonus*, syndróm nepokojných nôh*
Poruchy oka	
Časté	Rozmazané videnie
Poruchy srdca	
Veľmi časté	Tachykardia
Časté	Zmeny v EKG
Zriedkavé	Kolaps obehového systému, arytmia, myokarditída, perikarditída/perikardiálna efúzia
Veľmi zriedkavé	Kardiomyopatia, zástava srdca
Neznáme	Infarkt myokardu*,**, myokarditída*,**, bolesť na hrudníku / angína pectoris*, atriálna fibrilácia*, palpitácie*, nedovieravosť mitrálnej chlopne spojená s kardiomyopatiou súvisiacou s klozapínom*
Poruchy ciev	
Časté	Synkopa, posturálna hypotenzia, hypertenzia
Zriedkavé	Tromboembolizmus
Neznáme	Hypotenzia*, venózný tromboembolizmus
Poruchy dýchacieho systému, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	Aspirácia požitej potravy, zápal pľúc a infekcie dolných dýchacích ciest, ktoré môžu byť smrteľné
Veľmi zriedkavé	Respiračná depresia/zástava dýchania, syndróm spánkového apnoe*
Neznáme	Pleurálny výpotok*, prekrvenie nosovej sliznice*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Zápcha, hypersalivácia

Časté	Nevŕnosť, vracanie, anorexia, sucho v ústach
Zriedkavé	Dysfágia
Veľmi zriedkavé	Nepriechodnosť čriev/paralytický ileus/fekálna impakcia, zväčšenie príušnej žľazy
Neznáme	Megakolón*,**, intestinálny infarkt/ischémia*,**, intestinálna nekróza*,**, intestinálne vredy*,** a intestinálna perforácia*,**, hnačka*, bolesť v brušnej oblasti / pálenie záhy / dyspepsia*, kolitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest:	
Časté	Zvýšená hladina pečeňových enzýmov
Zriedkavé	Pankreatitída, hepatitída, cholestatická žltáčka
Veľmi zriedkavé	Fulminantná pečeňová nekróza
Neznáme	Steatóza pečene*, nekróza pečene*, hepatotoxicita*, fibróza pečene*, cirhóza pečene*, ochorenia pečene, vrátane tých pečeňových udalostí, ktoré viedli k život ohrožujúcim následkom, ako je poškodenie pečene (hepatické, cholestatické a zmiešané), zlyhanie pečene, ktoré môže byť smrteľné, a transplantácia pečene*.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedkavé	Kožné reakcie
Neznáme	Poruchy pigmentácie*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Rabdomyolýza*, svalová slabosť*, svalové kŕče*, bolesť svalov*, systémový lupus erythematosus*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Retencia moču, inkontinencia moču
Veľmi zriedkavé	Tubulointersticiálna nefritída
Neznáme	Zlyhanie obličiek*, nočné pomočovanie*
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	
Neznáme	Abstinenčný syndróm novorodencov (pozri časť 4.6)
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Veľmi zriedkavé	Priapizmus
Neznáme	Retrográdna ejakulácia*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Benígna hypertermia, poruchy potenia/regulácie teploty, horúčka, únava
Veľmi zriedkavé	Náhle nevysvetliteľné úmrtie
Neznáme	Polyserositída*
Vyšetrenia	
Zriedkavé	Zvýšené CPK
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Menej časté	Pády (spojené s klozapínom vyvolanými záchvatmi, somnolenciou, posturálnou hypotenziou, motorickou a senzorickou nestabilitou)*

* Nežiaduce účinky odvodené z postmarketingových údajov prostredníctvom spontánnych hlásení prípadov a prípadov z odbornej literatúry.

** Tieto nežiaduce reakcie na liek boli niekedy smrteľné.

Boli pozorované veľmi zriedkavé prípady ventrikulárnej tachykardie a predĺženia intervalu QT, ktoré sa môžu spájať s torsades de pointes, aj keď neexistuje žiadny presvedčivý príčinný vzťah pre užívanie tohto lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

V prípadoch akútneho úmyselného alebo náhodného predávkovania klozapínom, pri ktorých sú k dispozícii údaje o výsledku, je úmrtnosť k dnešnému dňu približne 12 %. Väčšina úmrtí bola spojená so zlyhaním srdca alebo zápalom pľúc spôsobeným aspiráciou a vyskytovali pri dávkach nad 2000 mg. Boli hlásené prípady pacientov po predávkovaní nad 10 000 mg. Avšak u niekoľkých dospelých jedincov, a to predovšetkým u tých, ktorí doteraz neboli liečení klozapínom, požitie dávok 400 mg

viedlo k život ohrozujúcim komatóznym stavom a v jednom prípade k smrti. U malých detí mal príjem 50 až 200 mg za následok silný útlm alebo kómu bez smrti.

Znaky a príznaky

Ospalosť, letargia, areflexia, bezvedomie, zmätenosť, halucinácie, nepokoj, delírium, extrapyramídové príznaky, hyperreflexia, kŕče; hypersalivácia, mydriáza, rozmazané videnie, termolabilita; hypotenzia, kolaps, tachykardia, srdcová arytmia; aspiračná pneumónia, dýchavičnosť, respiračné depresie alebo zlyhanie.

Liečba

Neexistujú žiadne špecifické antidotá klozapínu.

Výplach žalúdka a/alebo podanie aktívneho čierneho uhlia počas prvých 6 hodín po užití lieku. Peritoneálna dialýza a hemodialýza pravdepodobne nie sú účinné. Symptomatická liečba za neustáleho monitorovania srdcovej činnosti, dýchania, monitorovania elektrolytov a acidobázickej rovnováhy. Je potrebné sa vyhnúť použitiu adrenalínu pri liečbe hypotenzie z dôvodu možnosti „reverzného adrenalinového“ účinku.

Je potrebný dôsledný lekársky dohľad po dobu najmenej 5 dní z dôvodu možnosti oneskorených reakcií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotiká; diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny, ATC kód N05A H02

Mechanizmus účinku

Klozapín je antipsychotická látka, ktorá sa líši od klasických antipsychotík.

Vo farmakologických experimentoch zlúčenina nevyvoláva katalepsiou alebo inhibíciu stereotypného správania vyvolaného apomorfínom alebo amfetamínom. Vykazuje len slabý blokujúci účinok na dopamínové receptory typu D₁, D₂, D₃ a D₅, ale vykazuje vysoký účinok na receptor typu D₄.

Farmakodynamické účinky

Klozapín má silný anti-alfa-adrenergénny, anticholinergný, antihistamínový účinok a účinky inhibujúce vzrušenie. Bolo tiež preukázané, že má anti-serotonergické vlastnosti.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinicky vyvoláva klozapín rýchly a výrazný útlm a vykazuje antipsychotické reakcie u pacientov so schizofréniou, ktorí sú rezistentní na iný druh liečby. V takých prípadoch sa klozapín ukázal ako účinný pri zmiernení pozitívnych ako aj negatívnych schizofrenických príznakov, predovšetkým v krátkodobých štúdiách.

V otvorenej klinickej štúdii uskutočnenej medzi 319 pacientmi rezistentnými na liečbu po dobu 12 mesiacov bolo pozorované klinicky významné zlepšenie u 37 % pacientov v priebehu prvého týždňa liečby a u ďalších 44 % pacientov do konca 12. mesiaca. Zlepšenie bola definované ako zníženie o 20 % oproti východiskovému stavu na základe skóre v škále Brief Psychiatric Rating Scale. Okrem toho bolo popísané zlepšenie aj v niektorých aspektoch kognitívnej dysfunkcie.

V porovnaní s klasickými antipsychotikami vyvoláva klozapín menej závažné extrapyramídové reakcie, ako je akútna dystónia, vedľajšie účinky súvisiace s Parkinsonovou chorobou a akatízia. Na rozdiel od klasických antipsychotík vyvoláva klozapín malé alebo žiadne zvýšenie prolaktínu, čím zabráňuje škodlivým účinkom, ako je gynekomastia, amenorea, galaktorea a impotencia.

Potenciálne závažné nežiaduce reakcie spôsobené liečbou klozapínom zahŕňajú granulocytopéniu a agranulocytózu, ktoré sa vyskytujú v odhade 3 % a 0,7 %. S ohľadom na toto riziko by sa malo použitie klozapínu obmedziť na pacientov, ktorí sú rezistentní na liečbu <alebo u pacientov s psychózou a súčasne Parkinsonovou chorobou, keď iné spôsoby liečby zlyhali> <len pre 25, 50 a 100 mg tablety> (pozri časť 4.1), a pri ktorých je možné uskutočniť pravidelné hematologické vyšetrenia (pozri časť 4.4 a 4.8).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia perorálne podaného klozapínu je 90 až 95 %; rýchlosť ani rozsah absorpcie nie je ovplyvnená jedlom.

Klozapín podlieha strednému metabolizmu pri prvom prechode, čo má za následok absolútnu biologickú dostupnosť 50 až 60 %.

Distribúcia

V rovnovážnom stave, keď sa podáva dvakrát denne, bola maximálna hladina v krvi v priemere 2,1 hodiny (rozmedzie: 0,4 až 4,2 hodiny) a distribučný objem je 1,6 l/kg. Klozapín a viaže približne na 95 % na plazmové bielkoviny.

Biotransformácia/metabolizmus

Klozapín sa takmer úplne metabolizuje pred vylúčením CYP1A2 a CYP3A4 a do istej miery CYP2C19 a CYP2D6. Zistilo sa, že z hlavných metabolitov je aktívny len demetylovaný metabolit. Jeho farmakologické účinky sa podobajú účinkom klozapínu, ale sú podstatne slabšie a majú krátke trvanie.

Eliminácia

Vylučovanie je dvojfázové s priemerným polčasom rozpadu 12 hodín (rozmedzie: 6 až 26 hodín). Po jednorazovom podaní dávky 75 mg bol priemerný polčas rozpadu 7,9 hodín; tento sa zvýšil na 14,2 hodín, kedy bola dosiahnutá rovnováha podávaním denných dávok 75 mg počas najmenej 7 dní. V moči a stolici sa zistili len stopové množstvá nezmeneného lieku, približne 50 % podanej dávky sa vylučuje vo forme metabolitov v moči a 30 % v stolici.

Linearita/nelinearita

Zistilo sa, že ak sa dávkovanie zvýši z 37,5 mg na 75 mg a 150 mg sa podá dvakrát denne, bude to mať za následok, v rovnovážnom stave, zvýšenie lineárne úmerné dávke v oblasti pod krivkou koncentrácia v plazme/času (AUC) a v maximálnej a minimálnej koncentrácii v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu (pre reprodukčnú toxicitu, pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy
Kukurličný škrob
Povidón K30
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Stearát horečnatý
Mastenec

6.2 Inkompatibilita

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenie na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v hliníkovom - PVC/PVDC blistrovom balení.

Veľkosti balenia:

25 mg: 7, 14, 28, 30, 40, 50, 100 alebo 500 tabliet v blistri

100 mg: 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 alebo 500 tabliet v blistri

200 mg: 40, 100 tabliet v blistri

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne upozornenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne špeciálne požiadavky na likvidáciu. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Taśmowa 7

02-677 Varšava

Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Clozapine Accord 25 mg tablety: 68/0179/17-S

Clozapine Accord 100 mg tablety: 68/0180/17-S

Clozapine Accord 200 mg tablety: 68/0181/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. júna 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023