

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy Paxifar może powodować agranulocytozę. Zastosowanie produktu leczniczego należy ograniczyć do pacjentów:

- ze schizofrenią, nie reagujących na leczenie lub źle tolerujących stosowanie produktów leczniczych przeciw psychotycznym,
- lub z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1)
- u których liczba neutrofili w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (bezwzględna liczba neutrofili, ANC) i wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) w populacji ogólnej oraz $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) w przypadku pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN) oraz
- u których można dokonywać regularnych oznaczeń całkowitej liczby neutrofili (ANC) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia, a następnie co miesiąc w ciągu kolejnych 34 tygodni (do zakończenia pierwszego roku leczenia). Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, częstość kontroli ANC należy zmniejszyć do oznaczania raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy ANC należy oznaczać raz w roku, pod warunkiem że w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC. Jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia (np. gorączka, ból gardła, owrzodzenie jamy ustnej lub gardła) należy natychmiast wykonać oznaczenie ANC.

U pacjentów w podeszłym wieku oraz po dołączeniu kwasu walproinowego do klozapiny, zwłaszcza w początkowym okresie, należy rozważyć wykonanie dodatkowych oznaczeń ANC (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania. W czasie każdej konsultacji należy przypominać pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Paxifar o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią początkowe objawy jakiegokolwiek zakażenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Paxifar należy wydawać pacjentom pod ścisłą kontrolą medyczną, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami (patrz punkt 4.4).

Zapalenie mięśnia sercowego

Stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego, które w rzadkich przypadkach, prowadzi do zgonu pacjenta. Ryzyko zapalenia mięśnia sercowego jest największe w pierwszych 2 miesiącach leczenia. Rzadko zgłaszano również śmiertelne przypadki kardiomiopatii (patrz punkt 4.4).

Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje częstoskurcz utrzymujący się w stanie spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe

i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).

W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Paxifar, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie należy ponownie stosować klozapiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxifar, 25 mg, tabletki
Paxifar, 50 mg, tabletki
Paxifar, 100 mg, tabletki
Paxifar, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Paxifar, 25 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 25 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 45,6 mg laktozy.

Paxifar, 50 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 50 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 91,2 mg laktozy.

Paxifar, 100 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 100 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 182,4 mg laktozy.

Paxifar, 200 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 200 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 364,8 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Paxifar, 25 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 6,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC" oraz "1" po obu stronach linii podziału i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Paxifar, 50 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 8,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC2" oraz gładkie po drugiej stronie.

Paxifar, 100 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 10,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC" oraz "3" po obu stronach linii podziału i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Paxifar, 200 mg tabletki

Jasnożółte do żółtych, w kształcie kapsułki, o długości ok. 17,0 mm i szerokości ok. 8,0 mm, tabletki

niepowlekane, z wytłoczonymi po jednej stronie “F” oraz “C” z trzema liniami podziału oraz z wytłoczoną “7” po drugiej stronie z trzema liniami podziału.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Schizofrenia oporna na leczenie

Produkt leczniczy Paxifar jest wskazany w leczeniu pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie oraz pacjentów ze schizofrenią, u których po zastosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych, występują ciężkie, niepoddające się leczeniu neurologiczne działania niepożądane.

Oporność na leczenie jest definiowana jako brak zadowalającej poprawy klinicznej, mimo zastosowania przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych we właściwych dawkach oraz przez odpowiedni czas.

Dotyczy tylko mocy 25 mg, 50 mg i 100 mg

Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

Produkt leczniczy Paxifar jest również wskazany w zaburzeniach psychotycznych występujących w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne.

W leczeniu zaburzeń psychicznych w przebiegu choroby Parkinsona stosuje się tylko tabletki o mocy 25 mg, 50 mg, 100 mg.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Jeśli tabletki o tej mocy nie umożliwiają pacjentowi przyjęcia przepisanej dawki, dostępne są tabletki produktu leczniczego Paxifar o innej mocy. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego, napadów padaczkowych i sedacji konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

Stosowanie produktu leczniczego Paxifar można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których wartość ANC wynosi $\geq 1500 /\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) według standaryzowanych wartości prawidłowych.

Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wykazujące farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z produktem leczniczym Paxifar, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

Zamiana leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na leczenie produktem leczniczym Paxifar

Zasadniczo nie zaleca się podawania produktu leczniczego Paxifar w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Paxifar pacjentom

przyjmującym doustne leki przeciwpsychotyczne, zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi lekami poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Pacjenci ze schizofrenią oporną na leczenie

Rozpoczynanie leczenia

12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie leczenia, a następnie 25 mg raz lub dwa razy na dobę w drugiej dobie. W przypadku dobrej tolerancji leku, dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, by uzyskać docelowo dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2 do 3 tygodni. Następnie w razie potrzeby, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 mg do 100 mg w odstępach 3 do 4 dni lub najlepiej, co tydzień.

Zakres dawek terapeutycznych

U większości pacjentów należy spodziewać się, że działanie przeciwpsychotyczne wystąpi po podaniu dawek 200 mg do 450 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Całkowitą dawkę dobową można dzielić na nierówne części, przy czym dawkę większą należy podawać wieczorem przed snem.

Dawka maksymalna

U niektórych pacjentów w celu uzyskania pełnej korzyści klinicznej może być konieczne podanie większych dawek. W takich przypadkach możliwe jest zwiększanie dawki (nie więcej niż o 100 mg jednorazowo) do uzyskania dawki dobowej do 900 mg. Należy jednak pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza napadów drgawkowych), obserwowanych po dawkach większych niż 450 mg na dobę.

Dawka podtrzymująca

Po uzyskaniu optymalnego efektu terapeutycznego u wielu pacjentów można prowadzić skuteczne leczenie podtrzymujące mniejszymi dawkami. Dlatego zaleca się ostrożne stopniowe zmniejszanie dawki. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy. Jeśli dawka dobową nie jest większa niż 200 mg, lek można podawać raz na dobę, wieczorem.

Zakończenie leczenia

Przed planowanym zakończeniem leczenia produktem leczniczym Paxifar, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1 do 2 tygodni. W razie konieczności nagłego przerwania leczenia, należy uważnie obserwować pacjenta w celu wykrycia reakcji związanych z przerywaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Wznowienie leczenia

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Paxifar upłynęło więcej niż 2 dni, leczenie należy wznowić podając dawkę 12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, możliwe jest szybsze niż jest to zalecane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Paxifar po raz pierwszy, zwiększanie dawki do uzyskania poziomu terapeutycznego. Jednakże u tych pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej (patrz punkt 4.4), jednak następnie udało się u nich ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

Dotyczy tylko mocy 25 mg, 50 mg i 100 mg

Zaburzenia psychotyczne w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne

Rozpoczynanie leczenia

Dawka początkowa nie może być większa niż 12,5 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 12,5 mg, najwyżej dwukrotnie w ciągu tygodnia, aby

uzyskać docelowo dawkę 50 mg w ciągu 2 tygodni. Najlepiej jest podawać całkowitą dawkę dobową raz na dobę, wieczorem.

Zakres dawek terapeutycznych

Dawka podtrzymująca to zwykle 25 mg do 37,5 mg na dobę. Jeśli po leczeniu dawką 50 mg przez co najmniej tydzień nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, dawkę można zwiększać o 12,5 mg na tydzień zachowując ostrożność.

Dawka maksymalna

Dawkę większą niż 50 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna dawka nie może być większa niż 100 mg na dobę.

Zwiększanie dawki należy ograniczyć lub przełożyć w czasie, jeśli wystąpią: niedociśnienie ortostatyczne, nadmierna sedacja czy stan splątania. W czasie pierwszych tygodni leczenia należy kontrolować ciśnienie krwi.

Dawka podtrzymująca

Jeśli nastąpi całkowite ustąpienie objawów psychotycznych przez co najmniej 2 tygodnie, możliwe jest zwiększenie dawki leków stosowanych w chorobie Parkinsona, jeśli jest to wskazane ze względu na czynność ruchową. Jeśli w takim przypadku nastąpi nawrót objawów psychotycznych, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Paxifar o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg na dobę, podawanej raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych (patrz powyżej).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 12,5 mg w czasie przynajmniej jednego tygodnia (najlepiej dwóch).

W przypadku wystąpienia neutropenii czy agranulocytozy (patrz punkt 4.4), należy natychmiast przerwać leczenie. W takim przypadku niezbędna jest ostrożność i kontrola psychiatryczna, ponieważ objawy mogą szybko powrócić.

W leczeniu zaburzeń psychicznych w przebiegu choroby Parkinsona stosuje się tylko tabletki o mocy 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni stosować produkt leczniczy Paxifar z zachowaniem ostrożności przy regularnym monitorowaniu prób czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kłozapiny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie zostały jeszcze ustalone. Produktu leczniczego nie należy stosować w tej grupie wiekowej do czasu uzyskania dalszych danych.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi

Należy rozpoczynać leczenie od szczególnie małych dawek (12,5 mg podane jednorazowo w pierwszej dobie leczenia), a następnie zwiększać dawkę nie więcej niż o 25 mg na dobę.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Paxifar podaje się doustnie.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w

punkcie 6.1.

- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Granulocytopenia/agranulocytoza w wywiadzie, wywołane przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej stosowaną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem klozapiny w wywiadzie.
- Leczenia produktem leczniczym Paxifar nie wolno rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem wywołania agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych w postaci o przedłużonym działaniu (depot).
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego.
- Niekontrolowana padaczka.
- Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki.
- Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależnie od przyczyny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego).
- Czynna choroba wątroby, związana z występowaniem nudności, jądłowstrętu lub żółtaczk; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.
- Porażenna niedrożność jelit.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions)

W związku ze stosowaniem klozapiny zgłaszano przypadki wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), która może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8).

Należy poinformować pacjentów o objawach zespołu DRESS i uważnie ich monitorować.

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o występowaniu tej reakcji, należy natychmiast odstawić klozapinę i rozważyć alternatywne leczenie (odpowiednio dobrane).

Jeśli u pacjenta wystąpił zespół DRESS związany ze stosowaniem klozapiny, nie wolno w żadnym momencie ponownie rozpoczynać leczenia klozapiną u tego pacjenta.

Agranulocytoza

Paxifar może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania całkowitej liczby neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil count*). Dlatego konieczne jest zachowanie podanych niżej środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Ze względu na ryzyko związane z zastosowaniem produktu leczniczego Paxifar, podawanie leku należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazana jest klozapina, jak to zostało opisane w punkcie 4.1 oraz:

- u pacjentów, u których na początku leczenia liczba neutrofili jest prawidłowa (całkowita liczba neutrofili, ANC) i wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) w populacji ogólnej oraz $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacjentów z potwierdzoną łagodną neutropenią etniczną (BEN), oraz
- u pacjentów, u których można dokonywać regularnych pomiarów całkowitej liczby neutrofili (ANC) we krwi co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia, a następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać raz na 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną u pacjentów należy wykonać badanie krwi (patrz "Agranulocytoza") oraz zebrać wywiad i przeprowadzić badanie przedmiotowe. Pacjentów z chorobą

serca w wywiadzie lub nieprawidłowymi wynikami badań serca w badaniu przedmiotowym należy skierować do specjalisty w celu wykonania dalszych badań, w tym np. EKG, a lek można podać tylko wówczas, gdy przewidywane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.3). Lekarz prowadzący powinien rozważyć możliwość wykonania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego produktu leczniczego.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni upewnić się, jeśli to możliwe, że u pacjenta wcześniej nie występowały po klozapinie hematologiczne działania niepożądane, które spowodowały konieczność przerwania leczenia. Nie należy wydawać recept na produkt leczniczy na okres dłuższy niż czas między kolejnymi badaniami krwi.

Natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Paxifar jest konieczne, jeśli wartość ANC będzie mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) w jakimkolwiek momencie leczenia produktem leczniczym Paxifar.

Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Paxifar przerwano z powodu zmniejszenia wartości ANC, nie powinni ponownie przyjmować produktu leczniczego Paxifar.

W czasie każdej konsultacji należy przypominać pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Paxifar o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią początkowe objawy jakiegokolwiek zakażenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła, oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że w razie stwierdzenia tych objawów powinni oni natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni przechowywać wszystkie wyniki morfologii krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego temu pacjentowi.

Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie mogą przyjmować produkt leczniczy wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Paxifar powinni oni zgłosić się na konsultację do hematologa.

Leczenie produktem leczniczym Paxifar należy szczególnie ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z łagodną neutropenią uwarunkowaną etnicznie (BEN). Leczenie należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem. Patrz punkt „Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)”.

Monitorowanie całkowitej liczby neutrofili (ANC)

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Paxifar należy wykonać morfologię krwi z rozmazem aby upewnić się, że produkt leczniczy będzie podany wyłącznie pacjentowi z $\text{ANC} > 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxifar, całkowitą liczbę neutrofili należy kontrolować w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni a następnie co miesiąc przez kolejne 34 tygodnie. Po upływie 12 miesięcy, jeśli w ciągu pierwszego roku w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC należy oznaczać co 12 tygodni. Po upływie 24 miesięcy, jeśli w ciągu ostatnich dwóch lat w wywiadzie nie występowała neutropenia, ANC można oznaczać tylko raz w roku. Jeśli w trakcie leczenia wystąpiła łagodna neutropenia, która następnie ustabilizowała się lub ustąpiła, przez cały okres leczenia należy co miesiąc kontrolować ANC.

Monitorowanie należy prowadzić w opisany sposób przez cały okres leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym jego zakończeniu lub po przywróceniu hematologicznie prawidłowych wyników (patrz „Małe wartości ANC” poniżej). Podczas każdej konsultacji lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Paxifar o konieczności natychmiastowego skontaktowania się

z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia wszelkich objawów zakażenia, gorączki, bólu gardła lub innych objawów grypopodobnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakażenia, należy natychmiast wykonać morfologię krwi z rozmazem.

Małe wartości ANC

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Paxifar, całkowita liczba neutrofili zmniejszy się do wartości pomiędzy $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) i $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości ANC odpowiednio co najmniej w zakresie $1000\text{--}1500/\text{mm}^3$ ($1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{l}$). Po ustabilizowaniu się wartości ANC lub ustąpieniu zmniejszenia tych wartości, kontrolowanie należy wykonywać co miesiąc przez cały okres leczenia.

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Paxifar całkowita liczba neutrofili będzie mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), podawanie leku należy natychmiast przerwać.

W takich przypadkach należy codziennie wykonywać morfologię krwi z rozmazem, a pacjentów należy uważnie monitorować czy nie występują u nich objawy grypopodobne lub inne oznaki zakażenia. Zaleca się potwierdzenie wyników badań hematologicznych wykonując badanie krwi przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego Paxifar należy jednak przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników.

Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Paxifar konieczna jest ocena hematologiczna, aż do powrotu prawidłowych wartości w badaniach hematologicznych.

Tabela 1. Działania, które należy podjąć w przypadku produktu Paxifar w zależności od wartości ANC w populacji ogólnej

Morfologia krwi	Konieczne działania
ANC/mm ³ (l)	
≥ 1500 ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Paxifar
1000-1500 ($1,0 \times 10^9$ - $1,5 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Paxifar, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji lub zwiększenia wartości wyników, a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.
< 1000 ($< 1,0 \times 10^9$)	Natychmiastowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Paxifar, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie celem wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać produktu ponownie.

Jeśli po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Paxifar obserwuje się zmniejszenie wartości ANC poniżej $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog.

Pacjenci z łagodną neutropenią etniczną (BEN)

U pacjentów z potwierdzoną BEN skorygowany próg ANC konieczny do rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia klozapiną wynosi $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Jeśli wartość ANC wynosi

między 500 a 999/mm³ ($0,5-0,9 \times 10^9/l$), kontrole należy przeprowadzać dwa razy w tygodniu. Kłozapinę należy odstawić, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej 500/mm³ ($0,5 \times 10^9/l$).

Tabela 2. Działania, które należy podjąć w przypadku produktu Paxifar w zależności od wartości ANC u pacjentów z BEN

ANC/mm ³ (l)	Konieczne działania
≥1000 ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Paxifar
500–999 ($0,5 \times 10^9-0,9 \times 10^9$)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Paxifar, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji lub zwiększenia wartości wyników, a następnie co miesiąc po stabilizacji lub powrocie do wartości prawidłowych.
<500 ($<0,5 \times 10^9$)	Natychmiastowe przerwanie terapii produktem leczniczym Paxifar, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, obserwacja w celu wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać produktu ponownie.

Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie produktem leczniczym Paxifar przerwano z powodu niedoboru neutrofili (ANC, patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu Paxifar.

Lekarzom przepisującym produkt leczniczy Paxifar zaleca się przechowywanie wszystkich wyników badań krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom. Jeśli nastąpi całkowite przerwanie leczenia, pacjentów należy kontrolować co tydzień przez 4 tygodnie.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Paxifar przez ponad dwa lata, a w wywiadzie nie występowała u nich neutropenia i przerwali leczenie z przyczyn innych niż neutropenia, wznowienie cotygodniowego kontrolowania nie jest konieczne — należy prowadzić kontrole jak przed przerwaniem leczenia, niezależnie od czasu trwania przerwy w leczeniu (tj. kontrolować raz w roku). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych nie trzeba wykonywać kontroli co tydzień przez 4 tygodnie.

U pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy Paxifar od 18 tygodni do 2 lat lub dłużej niż 2 lata, a w wywiadzie występowała u nich łagodna neutropenia, która nie prowadziła do przerwania leczenia, lub u pacjentów, u których przerwano leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień kontrolować wartości ANC przez kolejne 6 tygodni. Jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, można przyjąć schemat monitorowania tych parametrów w odstępach nie dłuższych niż 4 tygodnie. Jeśli leczenie produktem leczniczym Paxifar przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe kontrole są konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić metodą stopniowego zwiększania (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”). W razie całkowitego przerwania leczenia, u pacjentów tych należy wykonywać kontrole co tydzień przez 4 tygodnie.

W poniższej tabeli 3 podsumowano sposób kontrolowania wartości ANC po przerwaniu leczenia produktem Paxifar.

Tabela 3. Kontrolowanie wartości ANC po wznowieniu leczenia kłozapiną po uprzednim przerwaniu

leczenia z innych (niehematologicznych) przyczyn

Czas trwania leczenia przed przerwaniem	Epizody neutropenii przed przerwaniem leczenia	Czas trwania przerwy	Zalecany sposób kontrolowania wartości ANC
≥2 lata	Nie	Nieistotny	Harmonogram stosowany przed przerwaniem leczenia (tj. coroczna kontrola).
≥2 lata	Tak	Od 3 dni do <4 tygodni	Co tydzień przez 6 tygodni. Następnie, jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, kontrolować parametry nie rzadziej niż co 4 tygodnie.
>18 tygodni – 2 lata	Tak lub nie	Od 3 dni do <4 tygodni	
≥2 lata	Tak	≥4 tygodnie	Co tydzień przez następne 18 tygodni leczenia, następnie co miesiąc i ponownie ustalić dawkę, stopniowo ją zwiększając.
>18 tygodni – 2 lata	Tak lub nie	≥4 tygodnie	

Inne środki ostrożności

Eozynofilia

W przypadku wystąpienia **eozynofilii** zaleca się przerwanie podawania produktu leczniczego Paxifar, jeśli liczba eozynofili zwiększy się powyżej 3000/mm³ (3,0x10⁹/l); leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej 1000/mm³ (1,0x10⁹/l).

Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia **małopłytkowości** zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Paxifar, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej 50 000/mm³ (50x10⁹/l).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia produktem leczniczym Paxifar może wystąpić **niedociśnienie ortostatyczne** z omdleniami lub bez omdleń. W rzadkich przypadkach może dojść do głębokiej zapaści, której może towarzyszyć zatrzymanie akcji serca i (lub) oddychania. Występowanie tych zdarzeń jest bardziej prawdopodobne po jednoczesnym zastosowaniu benzodiazepiny lub innych środków psychotropowych (patrz punkt 4.5), a także w trakcie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki w związku ze zbyt szybkim jej zwiększaniem; w bardzo rzadkich przypadkach zdarzenia te mogą wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki leku. Z tego względu, leczenie produktem leczniczym Paxifar należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. W pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi w pozycji stojącej i pozycji leżącej na plecach.

Analiza baz danych dotyczących bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** zwłaszcza, ale nie tylko, w pierwszych dwóch miesiącach leczenia. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem.

Zgłaszano także przypadki **zapalenia osierdzia/wysięku osierdziowego i kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem kłozapiny; wśród nich były także przypadki śmiertelne. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które ponadto mogą występować, należą objawy grypopodobne. W sytuacji, gdy podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Paxifar, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu kłozapiny, nie powinni ponownie przyjmować leku Paxifar.

Jeśli u pacjentów podczas leczenia produktem leczniczym Paxifar zostanie rozpoznana kardiomiopatia, istnieje możliwość, że rozwinię się u nich niedomykalność zastawki dwudzielnej. Niedomykalność zastawki dwudzielnej zgłaszano w przypadkach kardiomiopatii związanej z leczeniem produktem leczniczym Paxifar. W tych przypadkach zgłaszano niedomykalność zastawki dwudzielnej o łagodnej lub umiarkowanej fali zwrotnej, widoczną w echokardiografii dwuwymiarowej (2DEcho) (patrz punkt 4.8).

Zawał mięśnia sercowego

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki **zawału mięśnia sercowego**, w tym przypadki zakończone zgonem. W większości tych przypadków ustalenie związku przyczynowego było trudne, z uwagi na ciężką współistniejącą chorobę serca i inne możliwe przyczyny.

Wydłużenie odstępu QT

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub występowaniem **wydłużenia odstępu QT** w wywiadzie rodzinnym.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując kłozapinę wraz z lekami, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QTc.

Zdarzenia niepożądane w obrębie naczyń mózgowych

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano średnio 3-krotne zwiększenie **ryzyka niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych** w populacji pacjentów z otępieniem, u których zastosowano niektóre atypowe środki przeciwpsychotyczne. Mechanizm zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych populacji pacjentów. Kłozapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru.

Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie produktu leczniczego Paxifar może być związane z występowaniem **choroby zakrzepowo-zatorowej** i dlatego należy unikać unieruchomienia pacjentów.

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka (ŻChZZ), przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Paxifar należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka (ŻChZZ) oraz podjąć odpowiednie środki profilaktyczne.

Napady padaczkowe

Pacjenci z padaczką w wywiadzie wymagają ścisłej obserwacji podczas leczenia produktem leczniczym Paxifar, ponieważ zgłaszano przypadki drgawek zależnych od dawek leku. W takich przypadkach dawkę leku należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2) i, w razie potrzeby, podać leki przeciwpadaczkowe.

Działanie przeciwocholinergiczne

Paxifar ma działanie przeciwocholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **powiększenia gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości przeciwocholinergiczne kłozapiny miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia zaburzeń **perystaltyki jelit**, od **zaparcia** do **niedrożności jelit**, powstania kamieni kałowych i **porażennej niedrożności jelita**, **zapalenia wyrostka robaczkowego**, **ostrego rozdęcia okrężnicy** i **zawału/niedokrwienia jelita** (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach antycholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpyschotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia.

Gorączka

Podczas leczenia produktem leczniczym Paxifar u pacjentów może przejściowo wystąpić **podwyższona temperatura ciała**, powyżej 38°C, przy czym największą częstość tego działania niepożądanego stwierdzono w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia. Gorączka ta ma zasadniczo charakter łagodny. Czasami może być związana ze zwiększeniem lub zmniejszeniem wartości ANC. Pacjenci z gorączką powinni zostać dokładnie przebadani, aby wykluczyć możliwość wystąpienia zakażenia lub agranulocytozy. W przypadku wystąpienia wysokiej gorączki, należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Jeśli rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego potwierdzi się, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Paxifar i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

Upadki

Paxifar może powodować drgawki, senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i zaburzenia równowagi, które mogą powodować upadki, i w konsekwencji złamania i inne urazy. U pacjentów z chorobami, stanami lub przyjmujących leki, które mogą nasilać to działanie należy przeprowadzić analizę ryzyka upadków przed rozpoczęciem leczenia przeciwpyschotycznego i powtarzać ją u pacjentów długotrwale leczonych przeciwpyschotycznie.

Zmiany metabolizmu

Stosowanie atypowych leków przeciwpyschotycznych, w tym kłozapiny, było związane z występowaniem zmian metabolicznych, mogących zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych. Te zaburzenia metaboliczne mogą obejmować hiperglikemię, dyslipidemię oraz zwiększenie masy ciała. Podczas, gdy atypowe leki przeciwpyschotyczne mogą wywoływać pewne zaburzenia metaboliczne, każdy lek z tej klasy posiada w tym zakresie swój własny profil.

Hiperglikemia

Podczas leczenia kłozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju cukrzycy lub pogorszenia stanu pacjentów z cukrzycą. Mechanizm tego prawdopodobnego związku

nie został jeszcze określony. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmolarną u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie, wśród których odnotowano przypadki śmiertelne. Z dostępnych danych z okresu obserwacji wynika, że przerwanie leczenia kłozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie kłozapiny wywoływało nawrót tych zaburzeń. Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy, rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni być regularnie monitorowani pod kątem ewentualnego pogorszenia kontroli glikemii. Pacjenci z czynnikami ryzyka cukrzycy (np. otyłością, rodzinnym występowaniem cukrzycy), rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo na początku leczenia, a następnie wykonywać to badanie okresowo w trakcie terapii. Pacjenci, u których wystąpią objawy hiperglikemii podczas leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo. W niektórych przypadkach hiperglikemia ustąpiła po przerwaniu leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, jednak część pacjentów wymaga kontynuacji leczenia przeciwcukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego leku. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia kłozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

Dyslipidemia

U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym kłozapiną, obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów. Zaleca się kontrolę kliniczną, z oznaczeniem wyjściowego stężenia lipidów, a następnie okresowe monitorowanie stężenia lipidów u pacjentów stosujących kłozapinę.

Zwiększenie masy ciała

Po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym kłozapiny, obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

Efekt z odbicia, objawy po przerwaniu leczenia

W przypadku nagłego przerwania leczenia kłozapiną obserwowano ostre reakcje związane z odstawieniem leku, dlatego zaleca się stopniowe odstawianie leku. Jeśli konieczne jest nagłe odstawienie leku (np. z powodu leukopenii), należy uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia ewentualnego nawrotu objawów psychotycznych oraz objawów cholinergiczych z odbicia, takich jak obfite pocenie się, ból głowy, nudności, wymioty i biegunka.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować produkt leczniczy Paxifar, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Paxifar wystąpią objawy wskazujące na możliwe zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności, wymioty i (lub) jadłowstręt. Jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie wartości prób czynnościowych wątroby (ponad 3-krotność górnej granicy normy) lub jeśli wystąpi żółtaczka, leczenie produktem leczniczym Paxifar należy przerwać. Leczenie można wznowić (patrz „Wznowienie leczenia” w punkcie 4.2) wyłącznie po normalizacji wyników prób czynnościowych wątroby. W takich przypadkach, po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Paxifar, konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności wątroby.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych zaleca się rozpoczynanie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia kłozapiną może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zgłaszano również przypadki częstoskurczu, który może się utrzymywać. Pacjenci w wieku 60 lat i starsi, zwłaszcza pacjenci z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, mogą być bardziej podatni na te działania.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi mogą być również szczególnie wrażliwi na antycholinergiczne działania produktu leczniczego Paxifar, takie jak zatrzymanie moczu lub zaparcia.

Zwiększona śmiertelność u pacjentów z otępieniem, będących w podeszłym wieku

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych pokazują, że u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nieznacznie zwiększa się ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Brak wystarczających danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana.

Produkt leczniczy Paxifar nie jest zatwierdzony w leczeniu zaburzeń zachowania związanych z otępieniem.

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Nie wolno stosować substancji o istotnym działaniu hamującym czynność szpiku kostnego jednocześnie z produktem leczniczym Paxifar (patrz punkt 4.3).

Nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Paxifar długo działających leków przeciwpsychotycznych w postaci depot (mogących mieć działanie mielosupresyjne), ponieważ w razie konieczności, np. w przypadku neutropenii, nie można ich szybko usunąć z organizmu, (patrz punkt 4.3).

Nie należy spożywać alkoholu jednocześnie z produktem leczniczym Paxifar, ze względu na możliwe nasilenie działania uspokajającego.

Środki ostrożności w tym dostosowanie dawkowania

Paxifar może nasilać ośrodkowe działania leków hamujących czynność OUN, takich jak opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Zaleca się szczególną ostrożność, gdy leczenie produktem leczniczym Paxifar rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne środki psychotropowe. Pacjentów tych może dotyczyć zwiększone ryzyko zapaści krążeniowej, która w rzadkich przypadkach może być głęboka i może prowadzić do zatrzymania serca i (lub) oddychania. Nie jest jasne, czy zapaści krążeniowej lub oddechowej można zapobiec przez dostosowanie dawkowania.

Ze względu na możliwy efekt addycyjny konieczna jest ostrożność podczas jednoczesnego podawania substancji o działaniu antycholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

Ze względu na działanie adrenolityczne, Paxifar może zmniejszać efekt podnoszenia ciśnienia krwi wywołowany przez noradrenalinę lub inne środki o właściwościach alfa-adrenergicznych oraz odwracać efekt presyjny adrenaliny.

Jednoczesne podawanie substancji hamujących działanie niektórych izoenzymów cytochromu P450 może zwiększać stężenie klozapiny, co może spowodować konieczność zmniejszenia dawki

klozapiny, aby zapobiec działaniom niepożądanym. Ma to większe znaczenie w przypadku inhibitorów CYP 1A2, takich jak kofeina (patrz niżej), perazyna oraz selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny - fluoksamina. Niektóre inne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna, paroksetyna i w mniejszym stopniu sertralina, należą do inhibitorów CYP 2D6 i dlatego występowanie istotnych interakcji farmakokinetycznych z klozapiną jest mniej prawdopodobne. Podobnie, mało prawdopodobne jest występowanie interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP 3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, erytromycyna i inhibitory proteazy, jednakże istnieją doniesienia o ich występowaniu. Hormonalne środki antykoncepcyjne (w tym skojarzenie estrogenu i progesteronu lub tylko progesteron) są inhibitorami CYP 1A2, CYP 3A4 i CYP 2C19. Z tego względu rozpoczęcie bądź przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, może wymagać dostosowania dawki klozapiny indywidualnie dla każdej pacjentki. Ze względu na to, że stężenie klozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może być konieczne dostosowanie dawkowania klozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. Po nagłym przerwaniu palenia papierosów, stężenie klozapiny w osoczu może się zwiększyć, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

Zgłaszano przypadki interakcji między cytalopramem i klozapiną, które mogą powodować zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z klozapiną. Podłoże tej interakcji nie zostało w pełni wyjaśnione.

Jednoczesne przyjmowanie substancji pobudzających działanie enzymów cytochromu P450 może zmniejszyć osoczowe stężenie klozapiny, co zmniejsza skuteczność leku. Substancje pobudzające enzymy cytochromu P450, powodujące potwierdzone interakcje z klozapiną to np. karbamazepina (nie jest stosowana jednocześnie z klozapiną ze względu na swoje hamujące działanie na szpik), fenytoina i ryfampicyna. Znane induktory CYP 1A2, takie jak omeprazol, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia klozapiny. W przypadku stosowania klozapiny z tymi substancjami należy wziąć pod uwagę prawdopodobne zmniejszenie skuteczności klozapiny.

Inne

Jednoczesne stosowanie litu lub innych środków wpływających na OUN może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Zgłaszano rzadkie, ale ciężkie przypadki napadów padaczkowych, w tym napadów u pacjentów bez padaczki w wywiadzie oraz pojedynczych przypadkach majaczenia, gdy produkt leczniczy Paxifar podawano z kwasem walproinowym. Działania te są prawdopodobnie wynikiem interakcji farmakodynamicznych, których mechanizm nie został jeszcze ustalony.

Jednoczesne leczenie klozapiną i kwasem walproinowym może zwiększać ryzyko neutropenii oraz zapalenia mięśnia sercowego wywołanego klozapiną. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie klozapiny z kwasem walproinowym, konieczne jest prowadzenie dokładnej obserwacji.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne substancje będące inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. Dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, pochodnymi fenotiazyny i lekami przeciwyrtmicznymi klasy 1c, o których wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6.

Tak, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy ostrożnie stosować klozapinę z lekami, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QTc lub powodują zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Zestawienie najważniejszych interakcji z produktem leczniczym Paxifar podano w Tabeli 4 poniżej. Nie jest to wyczerpująca lista interakcji.

Tabela 4 Wykaz najczęstszych interakcji z produktem leczniczym Paxifar.

Produkt leczniczy	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol), sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylobutazon), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpsychotyczne (depot) w postaci wstrzykiwań	Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny.	Produktu leczniczego Paxifar nie wolno stosować jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym na szpik kostny (patrz punkt 4.3).
Benzodiazepiny	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania.	Występowanie interakcji jest rzadkie, jednak zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Doniesienia sugerują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku skojarzonego stosowania tych leków, lub gdy kłozapina zostaje włączony do już ustabilizowanej terapii benzodiazepiną.
Leki antycholinergiczne	Paxifar nasila działanie tych leków poprzez addycyjne działanie przeciwocholinergiczne.	Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia przeciwocholinergicznych działań niepożądanych, np. zaparcia, zwłaszcza, gdy leki te są stosowane w celu ograniczenia nadmiernego wydzielania śliny.
Leki przeciwnadciśnieniowe	Paxifar może nasilać hipotensyjne działanie tych leków, ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Paxifar z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia niedociśnienia zwłaszcza w okresie początkowego ustalania dawki.

Produkt leczniczy	Interakcje	Komentarze
Alkohol, IMAO, leki o działaniu hamującym na OUN, w tym opioidowe leki przeciwbólowe i benzodiazepiny	Nasilenie działań ośrodkowych. Addycyjne działanie hamujące na OUN oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, gdy klozapina stosowana jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Paxifar jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Należy poinformować pacjentów przed możliwością addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Paxifar może spowodować zwiększenie osocznego stężenia tych leków, ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza.	Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tych leków, a dawkę leków wiążących się z białkami należy w razie konieczności dostosować.
Fenytoina	Dodanie fenytoiny do schematu leczenia produktem Paxifar może spowodować zmniejszenie stężenia klozapiny w osoczu.	W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wykrycia zaostrzenia lub nawrotu objawów psychiatrycznych.
Lit	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.	Obserwacja w celu wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego.
Induktory CYP 1A2 (np. omeprazol)	Jednoczesne stosowanie może zmniejszać stężenie klozapiny.	Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie skuteczności działania klozapiny.
Inhibitory CYP 1A2 np. fluwoksamina, kofeina, cyprofloksacyna, perazyna lub hormonalne środki antykoncepcyjne (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klozapiny.	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania produktów leczniczych hamujących CYP1A2 lub CYP3A4, ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt zahamowania CYP2C19 może być niewielki.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania klozapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży,

rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Paxifar kobietom w ciąży.

U noworodków matek przyjmujących produkty lecznicze przeciwpsychotyczne (w tym Paxifar) w trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia, które mogą różnić się nasileniem i czasem utrzymywania się po porodzie. Istnieją doniesienia o wystąpieniu pobudzenia, wzmożonego napięcia mięśniowego, obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i zaburzeń odżywiania u tych noworodków. W związku z tym, należy ściśle monitorować stan noworodka.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wskazują, że klopazyna przenika do mleka samic i ma wpływ na karmione piersią potomstwo; z tego względu kobiety przyjmujące produkt leczniczy Paxifar nie powinny karmić piersią.

Płodność

Ograniczone dane dotyczące wpływu klopazyny na płodność u ludzi są niejednoznaczne. U samców i samic szczurów klopazyna podawana w dawce do 40 mg/kg mc., co odpowiada dawce dla ludzi 6,4 mg/kg mc. lub około $\frac{1}{3}$ maksymalnej dopuszczalnej dawki dla osoby dorosłej, nie miała wpływu na płodność.

Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany leczenia innym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym na leczenie produktem leczniczym Paxifar może powrócić prawidłowe miesiączkowanie. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie uspokajające i obniżające próg drgawkowy produktu leczniczego Paxifar, należy unikać wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W większości przypadków działania niepożądane klopazyny wynikają z właściwości farmakologicznych. Ważnym wyjątkiem jest ryzyko wywoływania agranulocytozy (patrz punkt 4.4). Ze względu na to ryzyko stosowanie klopazyny należy ograniczyć do schizofrenii opornej na leczenie i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne (tylko moce 25 mg, 50 mg i 100 mg).

Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi klopazynę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, choć ciężkich działań niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

W leczeniu zaburzeń psychicznych w przebiegu choroby Parkinsona stosuje się tylko tabletki o mocy 25 mg, 50 mg, 100 mg.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi klopazyny jest agranulocytoza, napady padaczkowe,

powikłania sercowo-naczyniowe i gorączka (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność/sedacja, zawroty głowy, częstoskurcz, zaparcie i nadmierne wydzielanie śliny.

Dane z badań klinicznych wykazały, że różny odsetek pacjentów leczonych klozapiną (od 7,1 do 15,6%) przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem wyłącznie tych zdarzeń, które z racjonalnych powodów mogły być przypisane stosowaniu klozapiny. Do częstszych zdarzeń uważanych za przyczyny przerwania leczenia należały leukopenia, senność, zawroty głowy (z wyjątkiem układowych zawrotów głowy) oraz zaburzenia psychiatryczne.

Nowotwór hematologiczny

Badania epidemiologiczne wykazały, że istnieje zależność między klozapiną a nowotworami hematologicznymi, zależna od skumulowanej dawki i czasu stosowania. W dużym badaniu kohortowym bezwzględne ryzyko rozwoju nowotworu hematologicznego wynosiło 61 przypadków na 100 000 osobo-lat wśród pacjentów leczonych klozapiną, w porównaniu z 41 przypadkami na 100 000 osobo-lat w grupie przyjmującej inne leki przeciwpsychotyczne, co odpowiada 0,7% wśród osób przyjmujących klozapinę wobec 0,5% w grupie kontrolnej, przy średnim czasie obserwacji wynoszącym 12,3 roku. Wysoka skumulowana ekspozycja na klozapinę wiązała się z skorygowanym wskaźnikiem szans (aOR) wynoszącym 3,35 (95% CI: 2,22–5,05), a czas leczenia ≥ 5 lat z aOR wynoszącym 2,94 (95% CI: 2,07–4,17). Zaobserwowano również zależność między skumulowaną dawką a odpowiedzią w przypadku chłoniaka, z aOR wynoszącym 4,06 (95% CI: 2,60–6,33) przy tym samym progu skumulowanej dawki. Nie wiadomo, w jakim stopniu monitorowanie hematologiczne pacjentów leczonych klozapiną mogło wpłynąć na te szacunki.

Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem produktu leczniczego Paxifar wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Agranulocytoza zasadniczo ustępuje po zaprzestaniu leczenia, jednak może spowodować posocznicę i doprowadzić do zgonu pacjenta. Kontrolowanie liczby leukocytów (WBC) wartości ANC jest niezbędne ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie (patrz punkt 4.4). W Tabeli 5 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia klozapiną.

Tabela 5: Szacowana częstość agranulocytozy¹

Okres leczenia	Częstość występowania agranulocytozy na 100 000 osobo-tygodni ² obserwacji
Tydzień 0-18	32,0
Tydzień 19-52	2,3
Tydzień 53 i później	1,8

¹ Według UK Clozapine Patient Monitoring Service - rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001

² Osobo-czas to suma jednostek czasu, w których pacjenci objęci rejestrem otrzymywali klozapinę przed wystąpieniem agranulocytozy. Na przykład 100 000 osobo-tygodni odpowiada liczbie 1000 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 100 tygodni ($100 \times 1000 = 100\,000$) lub 200 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 500 tygodni ($200 \times 500 = 100\,000$) przed wystąpieniem agranulocytozy.

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w UK Clozapine Patient Monitoring Service - rejestrze zdarzeń w okresie całego życia pacjentów (0-11,6 lat pomiędzy 1989 i 2001) wynosi 0,78%. Większość przypadków (około 70%) występuje w pierwszych 18 tygodniach leczenia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podczas leczenia kłozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju lub nasilenia istniejącej cukrzycy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy prowadzącej do kwasicy ketonowej lub śpiączki hiperosmolarnej u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie. Przerwanie leczenia kłozapiną najczęściej powodowało normalizację stężenia glukozy, a w kilku przypadkach ponowne podanie kłozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy nieinsulinozależnej, jednak hiperglikemię obserwowano również u pacjentów bez znanych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych należy senność, sedacja oraz zawroty głowy.

Paxifar może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Produkt leczniczy obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać drgawki miokloniczne lub uogólnione napady padaczkowe. Objawy te są bardziej prawdopodobne po szybkim zwiększeniu dawki oraz u pacjentów ze współistniejącą padaczką. W takich przypadkach dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć i w razie konieczności, wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe. Należy unikać podawania karbamazepiny ze względu na ryzyko hamowania czynności szpiku kostnego, a w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych produktem leczniczym Paxifar może wystąpić majaczenie. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących kłozapinę, leczonych innymi środkami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych, poprawiał się podczas leczenia kłozapiną.

Zaburzenia serca

W czasie leczenia, a zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii, może wystąpić częstoskurcz i niedociśnienie ortostatyczne z omdleniami lub bez omdleń. Częstość występowania i nasilenie niedociśnienia zależy od częstości i stopnia zwiększania dawki. Podczas leczenia kłozapiną zgłaszano przypadki występowania zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia tętniczego, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U niewielu pacjentów leczonych kłozapiną występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamek T, które normalizują się po przerwaniu leczenia kłozapiną. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest jasne. Ponieważ zaburzenia takie widuje się u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, należy wziąć pod uwagę możliwość takiego rozpoznania.

Zgłaszano pojedyncze przypadki arytmii, zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki śmiertelne. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych 2 miesiącach po rozpoczęciu leczenia kłozapiną. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego zgłaszano przypadki współwystępowania eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego. Nie wiadomo jednak, czy eozynofilia jest wiarygodnym czynnikiem prognostycznym zapalenia mięśnia sercowego.

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii należą częstoskurcz utrzymujący się w spoczynku, kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które mogą ponadto występować, należą objawy grypopodobne.

Znane są przypadki nagłych, niewyjaśnionych zgonów wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, otrzymujących konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne, lecz również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, nieotrzymujących żadnych leków. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących klozapinę.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zaburzenia układu oddechowego

Bardzo rzadko obserwowano depresję oddechową lub zatrzymanie oddychania z towarzyszącą zapaścią krążeniową lub bez zapaści krążeniowej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często występują zaparcia i nadmierne wydzielanie śliny, a często – nudności i wymioty. Bardzo rzadko obserwuje się niedrożność jelit (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach leczenie produktem leczniczym Paxifar może być związane z dysfagią. Aspirowanie pokarmu do dróg oddechowych może zdarzyć się u pacjentów z dysfagią lub w wyniku ostrego przedawkowania.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Może wystąpić przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a w rzadkich przypadkach – zapalenie wątroby i żółtaczkę cholestatyczną. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie produktem leczniczym Paxifar należy przerwać (patrz punkt 4.4). Zgłaszano rzadkie przypadki występowania ostrego zapalenia trzustki.

Zaburzenia nerek

Zgłaszano pojedyncze przypadki ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, związanego z klozapiną.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu priapizmu.

Zaburzenia ogólne

U pacjentów przyjmujących klozapinę w monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub innymi środkami wpływającymi na OUN odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego. Obserwowano ostre reakcje związane z przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

W tabeli poniżej (Tabela 6) zestawiono działania niepożądane, o których informacje pochodzą ze spontanicznych doniesień lub z badań klinicznych.

Tabela 6: Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem,

odnotowanych w doniesieniach spontanicznych i podczas badań klinicznych.

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Częstość nieznana	Posocznica*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana	nowotwór hematologiczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia/zmniejszenie liczby leukocytów/neutropenia, eozynofilia, leukocytoza
Niezbyt często	Agranulocytoza
Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Małopłytkowość, nadpłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń* wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)*
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy, otyłość*
Bardzo rzadko	Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Dystymia
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność, sedacja, nieukładowe zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/drgawki/drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzia, drżenie, sztywność, ból głowy
Niezbyt często	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Rzadko	Spłatanie, majaczenie
Bardzo rzadko	Późne dyskinezy, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne
Częstość nieznana	Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurothotonus (niekontrolowane wyginanie ciała w jedną stronę)*, zespół niespokojnych nóg*
Zaburzenia oka	

Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Tachykardia
Często	Zmiany w EKG
Rzadko	Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysiłek osierdziowy
Bardzo rzadko	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego, który może być śmiertelny*’**, ból w klatce piersiowej/dławica piersiowa*, zapalenie mięśnia sercowego*’**, kołatanie serca*, migotanie przedsionków*, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze
Rzadko	Zakrzepica z zatorowością
Częstość nieznana	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedociśnienie tętnicze*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Aspirowanie pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne, zespół bezdechu sennego*
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej
Częstość nieznana	Zaburzenie drożności nosa*, wysięk opłucnowy*
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaparcia, nadmierne wydzielanie śliny
Często	Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko	Dysfagia
Bardzo rzadko	Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ wkliniowanie kałowe, powiększenie ślinianek przyusznych
Częstość nieznana	Biegunka*, uczucie dyskomfortu w podbrzuszu/ zgaga/niestrawność*, zapalenie jelita grubego, ostre rozdęcie okrężnicy*’**, zawał/niedokrwienie jelita*’**, martwica jelita*’**, owrzodzenie jelita*’** i perforacja jelita*’**, zapalenie okrężnicy*, zapalenie wyrostka robaczkowego *, **, ***
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna
Bardzo rzadko	Piorunująca martwica wątroby
Częstość nieznana	Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność, zwłóknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepieniem wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Bardzo rzadko	Odczyny skórne
Częstość nieznana	Zaburzenia pigmentacji*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Rabdomioliza*, Osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczень rumieniowaty*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana	Niewydolność nerek*, moczenie nocne*
Ciąża, połóg i okres poporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Priapizm
Częstość nieznana	Wytrysk wsteczny*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu/ regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia
Bardzo rzadko	Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie
Częstość nieznana	Zapalenie błon surowiczych*
Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększona aktywność CPK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	Upadki (związane z wywołanymi przyjmowaniem klozapiny drgawkami, sennością, niedociśnieniem ortostatycznym, niestabilnością ruchową i zaburzeniami równowagi)*

* Działania niepożądane leku w okresie po wprowadzeniu do obrotu pochodzące z doniesień spontanicznych oraz przypadki opisane w piśmiennictwie.

**Działania niepożądane prowadzące czasami do zgonu.

*** W tym pęknięcie wyrostka robaczkowego

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z częstoskurczem komorowym typu *Torsades de pointes*, chociaż nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

W przypadkach ostrego umyślnego lub przypadkowego przedawkowania kłozapiny, którego skutki są znane z dotychczasowych doniesień, śmiertelność wynosiła około 12%. Większość zgonów była związana z niewydolnością serca lub zachłystowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek większych niż 2 000 mg. Istnieją doniesienia o pozytywnym wyniku leczenia przedawkowania u pacjentów, którzy przyjęli dawki większe niż 10 000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nieprzyjmujących wcześniej kłozapiny, zażycie dawek wynoszących zaledwie 400 mg doprowadziło do zagrażających życiu stanów śpiączki, a w jednym przypadku do śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z zakresu od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę bez skutków śmiertelnych.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Senność, letarg, arefleksja śpiączka, splątanie, omamy, pobudzenie, majaczenie, objawy pozapiramidowe, hiperrefleksja, drgawki, nadmierne wydzielanie śliny, rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie, zaburzenia termoregulacji, niedociśnienie tętnicze, zapaść, częstoskurcz, arytmie serca, zachłystowe zapalenie płuc, duszność, zahamowanie czynności oddechowej lub niewydolność oddechowa.

Leczenie

Brak jest specyficznej odtrutki dla kłozapiny.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego w ciągu pierwszych 6-ciu godzin po zażyciu produktu leczniczego. Dializa otrzewnowa lub hemodializa w leczeniu przedawkowania wydaje się nie być skuteczna. Należy prowadzić leczenie objawowe w warunkach ciągłego monitorowania czynności serca, oddychania, równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. W leczeniu niedociśnienia tętniczego należy unikać podawania adrenaliny ze względu na ryzyko wystąpienia odwrotności efektu presyjnego adrenaliny.

Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionych reakcji pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 5 dni po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne: diazepaminy, oksazepaminy i tiazepaminy, kod ATC: N05A H02.

Mechanizm działania

Wykazano, że kłozapina jest lekiem przeciwpsychotycznym, różniącym się od klasycznych produktów leczniczych z tej grupy.

W badaniach farmakologicznych związek nie powoduje katalepsji ani nie hamuje stereotypowych zachowań wywołanych przez apomorfinę lub amfetaminę. Charakteryzuje się słabym działaniem blokującym receptory dopaminowe D₁, D₂, D₃ i D₅, jednak wykazuje silne działanie wobec receptora D₄.

Działanie farmakodynamiczne

Klozapina wykazuje silne działanie alfa-adrenolityczne, przeciwocholinergiczne, przeciwhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Klozapina ma również właściwości przeciwserotoninergiczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach klinicznych klozapina powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie innymi produktami leczniczymi. W takich przypadkach klozapina okazała się skuteczna w łagodzeniu zarówno pozytywnych jak i negatywnych objawów schizofrenii, głównie w krótkoterminowych próbach klinicznych.

W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 319 pacjentów opornych na leczenie, którym klozapinę podawano przez 12 miesięcy, klinicznie istotną poprawę obserwowano u 37% pacjentów w pierwszym tygodniu leczenia oraz dodatkowo u 44% pacjentów pod koniec 12-miesięcznej terapii. Poprawę rozumiano jako zmniejszenie wyników o około 20% w skali Brief Psychiatric Rating Score (Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej). Ponadto opisano poprawę w niektórych aspektach zaburzeń funkcji poznawczych.

W porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi klozapina powoduje mniej objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzyja. W przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwpsychotycznych, klozapina nie powoduje lub powoduje niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny, co pozwala uniknąć takich działań niepożądanych jak ginekomastia, brak miesiączkowania, mlektok i impotencja.

Potencjalnie ciężkimi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez klozapinę są granulocytopenia i agranulocytoza, występujące z szacunkową częstością odpowiednio 3% i 0,7%. Ze względu na ryzyko tych działań, podawanie produktu leczniczego Paxifar należy ograniczyć do pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie i pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, u których inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (tylko moce 25 mg, 50 mg i 100 mg) (patrz punkt 4.1) i u których można regularnie wykonywać badania hematologiczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym klozapina jest wchłaniana w 90 do 95%; prędkość i stopień wchłaniania leku są niezależne od przyjmowanego pokarmu.

Klozapina podlega efektowi pierwszego przejścia w umiarkowanym stopniu, w wyniku czego jego bezwzględna biodostępność wynosi 50 do 60%.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym, w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, maksymalne stężenia we krwi osiągane są po średnio około 2,1 godz. (zakres: 0,4 do 4,2 godz.), a objętość dystrybucji wynosi 1,6 l/kg.

Klozapina wiąże się z białkami osocza w 95%.

Metabolizm

Klozapina przed wydaleniem jest niemal całkowicie metabolizowana przez CYP1A2 i CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6. Z głównych metabolitów produktu leczniczego, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie klozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej.

Eliminacja

Eliminacja leku przebiega dwufazowo, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 12 godz. (zakres: 6-26 godz.). Po podawaniu pojedynczych dawek wynoszących 75 mg, średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 7,9 godz.; okres ten wydłużył się do 14,2 godz. po osiągnięciu stanu stacjonarnego po podaniu dawek 75 mg codziennie przez 7 dni.

W moczu i kale stwierdza się zaledwie śladowe ilości leku w postaci niezmienionej, około 50% podanej dawki jest wydalone w postaci metabolitów z moczem, a 30% - z kałem.

Liniowość lub nieliniowość

Zwiększenie dawki z 37,5 mg do 75 mg i 150 mg dwa razy na dobę powodowało w stanie stacjonarnym w sposób liniowo proporcjonalny do dawki zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz zwiększenie maksymalnych i minimalnych stężeń w osoczu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i rakotwórczości (toksyczne działania na reprodukcję, patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku. Wielkość opakowania: 30, 50, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Paxifar, 25 mg; pozwolenie nr: 27484
Paxifar, 50 mg; pozwolenie nr 27485
Paxifar, 100 mg; pozwolenie nr 27486
Paxifar, 200 mg; pozwolenie nr 27487

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.11.2022

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**