

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy Clozapine Hasco może powodować agranulocytozę. Zastosowanie leku należy ograniczyć do pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy nie odpowiadają na leczenie lub źle tolerujących stosowanie produktów leczniczych przeciwpsychotycznych,
- lub z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1),
- u których liczba neutrofilów w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (bezwzględna liczba neutrofilów, 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 neutrofilów (ANC, *ang. absolute neutrophil counts*) 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 punkt 4.4 i 4.5).

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Clozapine Hasco muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania. W czasie każdej konsultacji należy przypominać pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco należy wydawać pacjentom pozostającym 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 utrzymujący się częstoskurcz 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 Clozapine Hasco, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa (patrz punkt 4.4).

**Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przyjmować klozapiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Clozapine Hasco, 25 mg, tabletki  
Clozapine Hasco, 100 mg, tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera odpowiednio 25 mg lub 100 mg klozapiny (*Clozapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Każda tabletkę Clozapine Hasco, 25 mg zawiera 43,68 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 41,50 mg laktozy.

Każda tabletkę Clozapine Hasco, 100 mg zawiera 174,72 mg laktozy jednowodnej, co odpowiada 165,99 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

Tabletkę zawierające 25 mg klozapiny to żółte, okrągłe, płaskie tabletkę o średnicy 6 mm ze ściętymi krawędziami, o jednolitej, wolnej od uszkodzeń powierzchni, z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletkę zawierające 100 mg klozapiny to żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę o średnicy 11 mm, o jednolitej, wolnej od uszkodzeń powierzchni z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Schizofrenia oporna na leczenie

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

Oporność na leczenie jest definiowana jako brak zadowalającej poprawy klinicznej, mimo stosowania właściwych dawek, przez odpowiedni okres, przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych.

#### Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Są dostępne różne dawki produktu leczniczego. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i sedacji polekowej konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

Stosowanie produktu leczniczego Clozapine Hasco można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których wartość ANC  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) według standaryzowanych wartości prawidłowych. Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wykazujące farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z produktem leczniczym Clozapine Hasco, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

### Zamiana leczenia z innych leków przeciwpsychotycznych na leczenie produktem leczniczym Clozapine Hasco

Zasadniczo nie zaleca się podawania produktu leczniczego Clozapine Hasco w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Clozapine Hasco pacjentom przyjmującym doustne leki przeciwpsychotyczne, zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi lekami poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.

Zaleca się następujące dawkowanie:

### Leczenie pacjentów 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 zajść potrzeba podania 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 Clozapine Hasco, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1 do 2 tygodni. W razie konieczności nagłego przerwania

leczenia, należy uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia działań związanych z przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

#### *Wznowienie leczenia*

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Clozapine Hasco upłynęły 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 Clozapine Hasco po raz pierwszy, zwiększanie dawki do uzyskania poziomu terapeutycznego. Jednakże u pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej (patrz punkt 4.4), jednak udało się u tych pacjentów ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

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

#### *Rozpoczęcie 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 należy 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 przenieść w czasie, jeśli wystąpią: niedociśnienie ortostatyczne, nadmierna sedacja czy stan dezorientacji. W czasie pierwszych tygodni leczenia należy kontrolować ciśnienie krwi.

#### *Dawka podtrzymująca*

Jeśli nastąpi całkowite ustąpienie objawów psychiatrycznych 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 psychiatrycznych, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Clozapine Hasco o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg, podawanej raz lub w dwóch podzielonych dawkach na dobę (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.

#### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni stosować produkt leczniczy Clozapine Hasco 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 produktu leczniczego Clozapine Hasco u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie zostały jeszcze ustalone. Leku nie należy stosować w tej grupie wiekowej do czasu uzyskania dalszych danych.

### *Pacjenci w wieku 60 i więcej lat*

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

Podanie doustne.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na klozapinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Wywołana przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji granulocytopenia/agranulocytoza w wywiadzie (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej prowadzoną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem produktu leczniczego Clozapine Hasco w wywiadzie.
- Leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco nie należy rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych w postaci depot.
- Zaburzenie 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, jadłowstrętu lub żółtaczki; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.
- Porażenna niedrożność jelit.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Agranulocytoza

Clozapine Hasco może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania całkowitej liczby neutrofilii (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 leczeniem produktem leczniczym Clozapine Hasco, jego stosowanie należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazane jest leczenie, jak to zostało opisane w punkcie 4.1 „Wskazania do stosowania”, oraz:

- u pacjentów, u których na początku leczenia liczba neutrofilii jest prawidłowa (całkowita liczba neutrofilii, 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 regularnych pomiarów całkowitej liczby neutrofilii (ANC) można dokonywać co tydzień w pierwszych 18 tygodniach, 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 Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco.

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

W czasie każdej konsultacji należy przypominać pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco powinni przechowywać wszystkie wyniki morfologii krwi pacjenta i dołożyć wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom.

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

Leczenie produktem leczniczym Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco należy wykonać morfologię krwi z rozmazem, aby upewnić się, że produkt leczniczy będzie podany wyłącznie pacjentowi z  $\text{ANC} \geq 1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ )]. Po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego Clozapine Hasco, całkowitą liczbę neutrofili należy monitorować co tydzień 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 produktem leczniczym Clozapine Hasco 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 o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia jakichkolwiek 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 stosowania produktu leczniczego Clozapine Hasco, całkowita liczba neutrofilów zmniejszy się do wartości pomiędzy  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) a  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), 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 stosowania produktu leczniczego Clozapine Hasco całkowita liczba neutrofilów (ANC) zmniejszy się poniżej  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), podawanie produktu leczniczego należy natychmiast przerwać.

W takich przypadkach należy codziennie wykonywać morfologię krwi z rozmazem i uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy grypopodobne lub inne objawy zakażenia. Zaleca się potwierdzenie parametrów hematologicznych, wykonując badanie krwi przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego Clozapine Hasco należy jednak przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników.

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

**Tabela 1.** Działania, które należy podjąć w przypadku produktu leczniczego Clozapine Hasco w zależności od wartości ANC w populacji ogólnej

Morfologia krwi	Konieczne działania
ANC/ $\text{mm}^3$ (l)	
$\geq 1500$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ )	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco
1000–1500 ( $1,0 \times 10^9\text{--}1,5 \times 10^9$ )	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji wyników 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 Clozapine Hasco, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, obserwacja w celu wykrycia objawów

	zakażenia. Nie podawać produktu leczniczego Clozapine Hasco ponownie.
--	---

**Jeśli po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Clozapine Hasco obserwuje się zmniejszenie wartości ANC poniżej 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/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/mm<sup>3</sup> ( $0,5\text{--}0,9 \times 10^9/\text{l}$ ), kontrole należy przeprowadzać dwa razy w tygodniu. Klozapinę należy odstawić, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej 500/mm<sup>3</sup> ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ).

**Tabela 2.** Działania, które należy podjąć w przypadku produktu leczniczego Clozapine Hasco w zależności od wartości ANC u pacjentów z BEN

ANC/mm <sup>3</sup> (/l)	Konieczne działania
$\geq 1000$ ( $\geq 1,0 \times 10^9$ )	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco
500–999 ( $0,5 \times 10^9\text{--}0,9 \times 10^9$ )	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco, 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 Clozapine Hasco, 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 przerwano z powodu niedoboru neutrofilii (ANC, patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Clozapine Hasco.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Clozapine Hasco powinni przechowywać wszystkie wyniki morfologii krwi pacjenta i dołożyć 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 Clozapine Hasco 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 <nazwa własna> 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 Clozapine Hasco 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). 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 leczniczym Clozapine Hasco.

**Tabela 3.** Kontrolowanie wartości ANC po wznowieniu leczenia klozapiną 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 Clozapine Hasco, jeśli liczba eozynofili jest większa niż 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l). Leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l).

##### Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia **małopłytkowości** zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco, jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż 50 000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

##### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia produktem Clozapine Hasco 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 produktu leczniczego. Z tego względu, leczenie produktem leczniczym Clozapine Hasco należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim. W pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na plecach.

Analiza baz danych dotyczących bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie produktu leczniczego Clozapine Hasco wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** w pierwszych dwóch miesiącach leczenia, ale nie ogranicza się tylko do tego okresu. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem. Zgłaszano także przypadki **zapalenia osierdzia/wysięku osierdziowego i kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem produktu leczniczego Clozapine Hasco; 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 podejrzanego zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Clozapine Hasco, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przyjmować produktu leczniczego Clozapine Hasco.

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

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przyjmować produktu Clozapine Hasco.

#### Zawał mięśnia sercowego

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki **zawału serca**, 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 rodzinie.

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

#### Działania niepożądane w obrębie naczyń mózgowych

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

### Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie produktu leczniczego Clozapine Hasco może być związane z występowaniem **choroby zakrzepowo-zatorowej** i dlatego należy unikać unieruchomienia pacjentów. Po zastosowaniu leków przeciwpysychotycznych zgłaszano przypadki występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpysychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka (ŻChZZ), przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco, ponieważ zgłaszano przypadki drgawek zależnych od dawek leku. W takich przypadkach dawkę należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2) i w razie potrzeby, podać leki przeciwpadaczkowe.

### Działanie przeciwoholinergiczne

Clozapine Hasco ma działanie przeciwoholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **rozrostu gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości przeciwoholinergiczne produktu leczniczego Clozapine Hasco miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia **zaburzeń perystaltyki jelit**, od **zaparcia** do **niedrożności jelit**, **powstawania kamieni kałowych**, **porażonej 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 przeciwoholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpysychotyczne, 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 Clozapine Hasco u pacjentów może przez pewien czas występować **podwyższona temperatura ciała**, powyżej 38°C, najczęściej w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia. Gorączka ta jest zasadniczo łagodna. Czasami może być związana ze zwiększeniem lub zmniejszeniem wartości ANC. Pacjentów z gorączką należy dokładnie przebadać, aby wykluczyć możliwość wystąpienia zakażenia lub agranulocytozy. W razie wystąpienia wysokiej gorączki, należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS). Jeśli rozpoznanie NMS się potwierdzi, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Clozapine Hasco i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

### Upadki

Clozapine Hasco 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 przeciwpysychotycznego i powtarzać ją u pacjentów długotrwale leczonych przeciwpysychotycznie.

### 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.

### Zmiany metabolizmu

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak produkt leczniczy Clozapine Hasco, 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 przeciwpsychotyczne mogą wywoływać pewne zaburzenia metaboliczne, każdy lek z tej klasy posiada w tym zakresie swój własny profil.

### *Hiperglikemia*

Podczas leczenia klozapiną 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 klozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie klozapiny 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 klozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

### *Dyslipidemia*

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

### *Zwiększenie masy ciała*

Po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Clozapine Hasco obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

### Efekty z odbicia, działania po przerwaniu leczenia

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

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować Clozapine Hasco, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem

lecniczym Clozapine Hasco 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 żółtaczką, leczenie produktem leczniczym Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności wątroby.

#### *Pacjenci w wieku 60 i więcej lat*

U pacjentów w wieku 60 i więcej lat zaleca się rozpoczynanie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia produktem leczniczym Clozapine Hasco może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zgłaszano również przypadki częstoskurczu, który może się utrzymywać. Pacjenci w wieku 60 i więcej lat, zwłaszcza pacjenci z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, mogą być bardziej podatni na te działania.

Pacjenci w wieku 60 i więcej lat mogą być również szczególnie wrażliwi na przeciwcholinergiczne działania produktu leczniczego Clozapine Hasco, takie jak zatrzymanie moczu lub zaparcia.

#### Zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem

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 Clozapine Hasco nie jest zatwierdzony we wskazaniu leczenia otępienia związanego z zaburzeniami zachowania.

#### Produkt leczniczy Clozapine Hasco zawiera laktozę jednowodną

Ten 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 Clozapine Hasco (patrz punkt 4.3).

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

Nie należy spożywać alkoholu jednocześnie ze stosowaniem produktu leczniczego Clozapine Hasco, ze względu na możliwe nasilenie działania uspokajającego.

#### Środki ostrożności, w tym modyfikacja dawkowania

Clozapine Hasco 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 Clozapine Hasco rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne środki psychotropowe. Pacjenci ci mogą podlegać większemu ryzyku 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 modyfikację dawkowania.

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

Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne, Clozapine Hasco może zmniejszać efekt podnoszenia ciśnienia krwi wywołowany przez noradrenalinę lub inne środki o właściwościach pobudzających receptory alfa-adrenergiczne 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), perazyne oraz selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny fluwoksamina. Niektóre inne inhibitory wychwytu 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 leki antykoncepcyjne (uwzględniając połączenie estrogenu i progesteronu lub tylko progesteron) są inhibitorami CYP 1A2, CYP 3A4 and CYP 2C19. Z tego względu rozpoczęcie bądź przerwanie terapii hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, może wymagać dostosowania dawki klozapiny w zależności od indywidualnej potrzeby pacjenta. Ze względu na fakt, że stężenie klozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może zająć konieczność modyfikacji dawkowania klozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. W razie nagłego przerwania palenia papierosów, stężenie klozapiny w osoczu może zwiększyć się, 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 i innych środków aktywnych wobec OUN może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Zgłaszano rzadkie, ale ciężkie przypadki napadów padaczkowych, w tym u pacjentów bez padaczki w wywiadzie oraz pojedyncze przypadki majaczenia, gdy produkt leczniczy Clozapine Hasco 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 ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne substancje będące inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. W przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych fenotiazyny i leków przeciwartmicyznych klasy 1c, o których

wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6, dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

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

Zestawienie najważniejszych interakcji z klozapiną podano w Tabeli 4 poniżej. Nie jest to wyczerpująca lista interakcji.

**Tabela 4.** Wykaz najczęstszych interakcji z klozapiną

Lek	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol, sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylobutazon, metamizol), 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 Clozapine Hasco <b>nie należy stosować</b> 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 środków. Doniesienia sugerują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku stosowania tych leków w skojarzeniu lub gdy Clozapine Hasco zostaje włączony do już ustabilizowanej terapii benzodiazepiną.
Leki przeciwcholinergiczne	Clozapine Hasco nasila działanie tych środków poprzez addycyjny efekt przeciwcholinergiczny.	Należy obserwować pacjentów celem wykrycia przeciwcholinergicznych działań niepożądanych, np. zaparcia, zwłaszcza, gdy leki te są stosowane w celu ograniczenia nadmiernego wydzielania śliny.
Leki przeciwnadciśnieniowe	Clozapine Hasco może nasilać hipotensyjne działanie tych leków ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Clozapine Hasco z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Należy poinformować pacjentów o możliwości

		wystąpienia niedociśnienia, zwłaszcza w okresie początkowego ustalania dawki.
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 Clozapine Hasco stosowany jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Clozapine Hasco z innymi środkami działającymi na OUN. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.
Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Clozapine Hasco może spowodować zwiększenie osoczowego stężenia tych substancji ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza.	Pacjentów należy monitorować celem wykrycia działań niepożądanych związanych z tymi lekami, a dawkę leku wiążącego się z białkami należy w razie konieczności zmodyfikować.
Fenytoina	Dodanie fenytoiny do schematu leczenia produktem Clozapine Hasco może spowodować zmniejszenie stężenia klozapiny w osoczu.	W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany celem wykrycia zaostrzenia lub nawrotu objawów psychiatrycznych.
Lit	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.	Obserwacja celem wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego.
Induktory CYP1A2 (np. omeprazol)	Jednoczesne stosowanie może zmniejszać stężenie klozapiny.	Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie skuteczności działania klozapiny.
Inhibitory CYP1A2 np. fluwoksamina, kofeina, cyprofloksacyna, perazyna lub doustne leki antykoncepcyjne (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klozapiny	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania leków hamujących CYP1A2 lub CYP3A4 ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt inhibicji 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 lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Należy zachować ostrożność przepisując Clozapine Hasco kobietom w ciąży.

U noworodków matek przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia. Istnieją doniesienia o wystąpieniu pobudzenia, wzmożonego napięcia mięśniowego, obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i zaburzeń odżywiania u tych noworodków. Powikłania te mają różne nasilenie, w niektórych przypadkach objawy samoistnie ustępują, w innych dzieci wymagają intensywnej opieki medycznej i przedłużenia hospitalizacji.

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach sugerują, że klozapina przenika do mleka samic i ma wpływ na karmione piersią potomstwo; z tego względu kobiety przyjmujące Clozapine Hasco nie powinny karmić piersią.

#### Płodność

Istnieją ograniczone dane dotyczące wpływu klozapiny na płodność u ludzi. U samców i samic szczurów, klozapina 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 terapii innym lekiem przeciwpsychotycznym na leczenie produktem leczniczym Clozapine Hasco 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 uspokajające i obniżające próg drgawkowy działanie klozapiny, pacjent powinien unikać wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W większości przypadków działania niepożądane klozapiny wynikają z właściwości farmakologicznych. Ważnym wyjątkiem jest ryzyko wywoływania agranulocytozy (patrz punkt 4.4). Ze względu na to ryzyko stosowanie klozapiny jest ograniczone do schizofrenii opornej na leczenie i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne. Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi klozapinę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka innych, rzadko występujących, choć ciężkich reakcji niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać wyłącznie dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu klozapiny są agranulocytoza, napad padaczkowy, działania niepożądane sercowo-naczyniowe i gorączka (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność/uspokojenie polekowe, 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 zdarzenia niepożądanego, 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.

#### Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem produktu leczniczego Clozapine Hasco wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Agranulocytoza zasadniczo ustępuje po zaprzestaniu leczenia, jednak może

spowodować posocznicę i doprowadzić do zgonu pacjenta. Kontrolowanie 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 produktem leczniczym Clozapine Hasco.

**Tabela 5.** Szacowana częstość występowania agranulocytozy<sup>1</sup>

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

<sup>1</sup>Według UK Clozaril Patient Monitoring Service - rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001

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

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w UK Clozaril 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.

#### 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  $\geq 5$  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.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podczas leczenia klozapiną 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 klozapiną powodowało normalizację stężenia glukozy u większości pacjentów, a w kilku przypadkach ponowne podanie klozapiny 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 reakcji niepożądanych należą senność/sedacja oraz zawroty głowy.

Clozapine Hasco może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Produkt leczniczy obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać napady 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 wówczas unikać podawania karbamazepiny ze względu na ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego, a w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych produktem leczniczym Clozapine Hasco może wystąpić majaczenie.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących klozapinę, leczonych innymi środkami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych poprawiał się.

#### 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 klozapiną zgłaszano przypadki występowania zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U niewielu pacjentów leczonych klozapiną występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamków T, które normalizują się po przerwaniu leczenia klozapiną. 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 osierdza 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 klozapiną. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego zgłaszano przypadki współwystępowania eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdza 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

Rzadko zgłaszano przypadki występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

#### 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

klozapiną może być związane z dysfagią. Aspirowanie pokarmu do dróg oddechowych może się zdarzyć 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 żółtaczką cholestatyczną. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie produktem leczniczym Clozapine Hasco należy przerwać (patrz punkt 4.4). Zgłaszano rzadko przypadki występowania ostrego zapalenia trzustki.

#### Zaburzenia nerek

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

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie priapizmu.

#### Zaburzenia ogólne

U pacjentów przyjmujących klozapinę w monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub innymi środkami działającymi na OUN odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Obserwowano ostre reakcje związane z przerwaniem leczenia klozapiną (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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Częstość nieznana	Posocznica*
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	Leukopenia/zmniejszenie liczby
Niezbyt często	leukocytów/neutropenia, eozynofilia,
Rzadko	leukocytoza
Bardzo rzadko	Agranulocytoza
	Niedokrwistość
	Małopłytkowość, nadpłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń*, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)*
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	

Często Rzadko Bardzo rzadko	Zwiększenie masy ciała Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy, otyłość* Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często Niezbyt często Rzadko	Dyzartria Jąkanie Pobudzenie, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznaną	Senność/uspokojenie, nieukładowe zawroty głowy Napady padaczkowe/ drgawki/ napady miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzya, drżenie, sztywność, ból głowy Złośliwy zespół neuroleptyczny Dezorientacja, majaczenie Późne dyskinezy, objawy obsesyjno- kompulsyjne Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurothotonus*, zespół niespokojnych nóg*
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Nieostre widzenie
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznaną	Częstoskurcz Zmiany w EKG Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca Zawał mięśnia sercowego*,**, zapalenie mięśnia sercowego*,**, ból w klatce piersiowej/dusznicza bolesna*, kołatanie serca*, migotanie przedsionków*, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną*
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często Rzadko Częstość nieznaną	Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie Zakrzepica z zatorowością Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedociśnienie*
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznaną	Aspiracja pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne, zespół bezdechu sennego* Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej Wysięk opłucnowy*, zmniejszenie drożności nosa*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	

Bardzo często Często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej Dysfagia Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ powstawanie kamieni kałowych, powiększenie ślinianek przyusznych Ostre rozdęcie okrężnicy*,**, zawał/niedokrwienie jelita*,**, martwica jelita*,**, owrzodzenie jelita*,** i perforacja jelita*,**, biegunka*, uczucie dyskomfortu w żołądku/zgaga/niestrawność*, zapalenie okrężnicy* Zapalenie wyrostka robaczkowego *, **, ***
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną Piorunująca martwica wątroby 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 przeszczepem wątroby*.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko Częstość nieznana	Odczyny skórne Zaburzenia pigmentacji*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Rabdomioliza*, osłabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczeń rumieniowaty*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek Niewydolność nerek, moczenie nocne*
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>	
Częstość nieznana	Noworodkowy zespół odstawienia leku (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo rzadko Częstość nieznana	Priapizm Wytrysk wsteczny*
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu/ regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie Zapalenie błon surowiczych*
<b>Badania diagnostyczne</b>	

Rzadko	Podwyższona aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Niezbyt często	Upadki (związane z wywołanymi przyjmowaniem klozapiny drgawkami, sennością, niedociśnieniem ortostatycznym, niestabilnością ruchową i zaburzeniami równowagi)*
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Częstość nieznaną	Nowotwór hematologiczny

\*Działania niepożądane leku zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu pochodzące z raportów spontanicznych oraz przypadków opisanych w piśmiennictwie.

\*\*Działania niepożądane prowadzące czasami do zgonu.

\*\*\* W tym pęknięcie wyrostka robaczkowego.

Obserwowano bardzo rzadkie zdarzenia częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z wielokształtnym częstoskurczem komorowym, chociaż nie ustalono zależności przyczynowo-skutkowej 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 produktu leczniczego Clozapine Hasco, 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 produktu leczniczego Clozapine Hasco, zażycie dawek wynoszących zaledwie 400 mg doprowadziło do zagrażających życiu stanów śpiączki, a w jednym przypadku do śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z przedziału od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę bez skutków śmiertelnych.

#### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

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

#### Leczenie

Brak jest specyficznej odtrutki dla produktu leczniczego Clozapine Hasco.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego w ciągu pierwszych 6 godzin po zażyciu leku. 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 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: Neuroleptyki: diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC N05A H02

#### Mechanizm działania

Wykazano, że klozapina jest lekiem przeciwpsychotycznym różnym od klasycznych neuroleptyków.

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, przeciwcholinergiczne, przeciwhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Ma również właściwości przeciwserotonergiczne.

#### 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 skuteczny 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, mlekotok 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 Clozapine Hasco 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 (patrz punkt 4.1) i u których można regularnie wykonywać badania hematologiczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wehłanianie

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 h (zakres: 0,4 do 4,2 h), a objętość dystrybucji wynosi 1,6 l/kg.

Klozapina wiąże się z białkami osocza w 95%.

### Metabolizm

Klozapina jest niemal całkowicie metabolizowana przed wydaleniem przez CYP1A2 i CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6. Z głównych metabolitów leku, 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 terminalny okres półtrwania wynosi 12 godz. (zakres: 6 do 26 godz.). Po podaniu pojedynczych dawek wynoszących 75 mg, średni terminalny okres półtrwania wynosił 7,9 godz.; okres ten wydłużył się do 14,2 godz. po osiągnięciu stanu stacjonarnego przy podawaniu 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 wydalane 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 niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, w oparciu o konwencjonalne badania dotyczące farmakologii bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego (toksyczne działania na reprodukcję, patrz punkt 4.6).

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Powidon K-17

Talk

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

### 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.  
Opakowanie zawiera 50, 100, 150 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.  
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E  
tel.: + 48 71 352 95 22  
fax: + 48 71 352 76 36

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Clozapine Hasco, 25 mg	Pozwolenie nr 27838
Clozapine Hasco, 100 mg	Pozwolenie nr 27839

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.05.2023 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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

26.02.2026 r.