

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Klozapin Alpha-Medical 25 mg tablete

Klozapin Alpha-Medical 100 mg tablete

Klozapin Alpha-Medical može prouzročiti agranulocitozu. Uporabu je potrebno ograničiti na bolesnike:

- sa shizofrenijom koji ne reagiraju na liječenje ili ne podnose liječenje antipsihoticima, ili s psihozom kod Parkinsonove bolesti kad druge strategije liječenja nisu imale učinka (vidjeti dio 4.1.).
- koji u početku imaju normalne nalaze neutrofila (apsolutni broj neutrofila, ABN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) u općoj populaciji i $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u bolesnika s potvrđenom benignom etničkom neutropenijom (BEN) i
- u kojih je moguće redovito kontrolirati apsolutnog broja neutrofila (ABN) jednom tjedno tijekom prvih 18 tjedana liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom sljedeća 34 tjedna (tj. do završene prve godine liječenja). Nakon 12 mjeseci, ako tijekom prve godine nije zabilježena neutropenija, kontrolu ABN-a treba smanjiti na jedanput svakih 12 tjedana. Nakon 24 mjeseca ABN treba kontrolirati jedanput godišnje pod uvjetom da tijekom prethodne dvije godine nije zabilježena neutropenija. Ako se tijekom liječenja pojavila blaga neutropenija, a zatim je stabilizirana i/ili se povukla, ABN treba kontrolirati jedanput mjesečno za vrijeme trajanja liječenja. ABN se mora provjeriti odmah ako se pojave znakovi ili simptomi infekcije (npr. vrućica, grlobolja, čirevi u ustima/grlu). Dodatnu provjeru ABN-a treba razmotriti u starijih bolesnika, kao i nakon davanja klozapina s valproatnom kiselinom, osobito tijekom početnog razdoblja liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Liječnik koji propisuje lijek mora u potpunosti poštivati sigurnosne mjere. Prilikom svake kontrole, bolesnika koji uzima Klozapin Alpha-Medical treba podsjetiti da se odmah obrati svojem liječniku ako se jave znaci bilo kakve infekcije. Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima koji se žale na simptome nalik gripi, kao što su vrućica ili upala grla, ili na ostale znakove infekcije koji bi ukazivali na neutropeniju (vidjeti dio 4.4.).

Klozapin Alpha-Medical se mora izdavati pod strogim nadzorom liječnika i u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dio 4.4.).

Miokarditis

Primjena klozapina povezuje se s povećanim rizikom od pojave miokarditisa, koji je u rijetkim slučajevima imao smrtni ishod. Povećani rizik od miokarditisa najveći je tijekom prva dva mjeseca liječenja. Također, rijetko su prijavljeni slučajevi kardiomiopatije sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.).

Na pojavu miokarditisa ili kardiomiopatije treba posumnjati u bolesnika koji imaju trajnu tahikardiju u mirovanju, naročito u prva dva mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima te druge znakove i simptome koji upućuju na zatajenje srca (poput neobjašnjivog umora, dispneje, tahipneje) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4.).

Pri sumnji na miokarditis ili kardiomiopatiju, liječenje ovim lijekom treba odmah prekinuti, a bolesnika odmah uputiti kardiologu (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici koji razviju miokarditis ili kardiomiopatiju izazvanu klopazinom ne smiju ponovno uzimati klopazin (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Klopazin Alpha-Medical 25 mg tablete: svaka tableta sadrži 25 mg klopazina.

Klopazin Alpha-Medical 100 mg tablete: svaka tableta sadrži 100 mg klopazina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Sadrži laktozu hidrat (što odgovara sadržaju od 23, 87 mg laktoze u tabletama od 25 mg i 95,5 mg laktoze u tabletama od 100 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Klopazin Alpha-Medical 25 mg tablete su žute, okrugle, neobložene tablete promjera 5,5 mm $\pm$ 5% (5,2 mm - 5,8 mm) s urezom na jednoj strani.

Klopazin Alpha-Medical 100 mg tablete su žute, okrugle tablete promjera 10,0 mm $\pm$ 5% (9,5 mm – 10,5 mm) s razdjelnim križem.

Tablete se mogu razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje shizofrenije rezistentne na terapiju

Klopazin Alpha-Medical je indiciran u liječenju bolesnika sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju i bolesnika sa shizofrenijom koji na druge antipsihotike, uključujući atipične antipsihotike, imaju teške neurološke nuspojave rezistentne na simptomatsko liječenje.

Rezistencija na terapiju se definira kao izostanak zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja unatoč primjeni odgovarajućih doza najmanje dvaju antipsihotika, uključujući jedan atipični antipsihotik, propisanih u odgovarajućem trajanju.

Psihoza kod Parkinsonove bolesti

Klopazin Alpha-Medical je također indiciran u psihotičnim poremećajima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, u slučajevima gdje standardno liječenje nije imalo učinka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje treba individualno prilagoditi. Za svakog bolesnika treba koristiti najnižu učinkovitu dozu.

Za postizanje potrebne doze mogu se koristiti Klopazin Alpha-Medical tablete različite jačine. Potrebna je oprezna titracija i raspored doziranja s podijeljenim dozama kako bi se rizici od hipertenzije, napadaja i sedacije sveli na najmanju moguću mjeru.

Uvođenje liječenja klopazinom mora biti ograničeno na one bolesnike koji imaju apsolutni broj neutrofila $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), i unutar su standardiziranih normalnih granica.

Prilagodba doze indicirana je u bolesnika koji uzimaju lijekove koji imaju farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije s klozapinom, kao što su benzodiazepini ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.5.).

Prijelaz s prethodnog liječenja antipsihoticima na Klozapin Alpha-Medical

Općenito se preporučuje da se klozapin ne primjenjuje u kombinaciji s drugim antipsihoticima. Kad treba započeti liječenje klozapinom u bolesnika koji već uzimaju druge oralne antipsihotike, preporučuje se najprije obustaviti primjenu drugog antipsihotika postupnim smanjivanjem doze.

Preporučuje se sljedeće doziranje:

Bolesnici sa shizofrenijom rezistentnom na liječenje

Početna doza

12,5 mg (1/2 tablete od 25 mg) jednom ili dvaput prvog dana, a zatim 25 mg jednom ili dvaput drugog dana. Ako je podnošljivost dobra, dnevna doza može se polagano povećavati dodatkom od 25 mg do 50 mg, da bi se postigla doza od 300 mg na dan unutar 2 do 3 tjedna. Nakon toga, po potrebi, dnevna doza se može dalje povećavati dodatkom od 50 do 100 mg u polutjednim, ili po mogućnosti, u tjednim intervalima.

Raspon terapijske doze

U većine bolesnika antipsihotična djelotvornost se može očekivati s dozom od 200 do 450 mg na dan, podijeljenom u nekoliko doza. Ukupna dnevna doza može se nejednoliko podijeliti, tako da se najveći dio uzima prije spavanja.

Maksimalna doza

Za postizanje potpunog učinka liječenja manji broj bolesnika može zahtijevati više doze, pa se u tom slučaju dozvoljava postupno razumno povećavanje (tj. ono koje ne prelazi 100 mg) sve do 900 mg na dan. Pri dozama iznad 450 mg na dan treba uzeti u obzir povećani rizik razvoja nuspojava (osobito napadaja).

Doza održavanja

Nakon postizanja maksimalnog terapijskog učinka, u mnogih bolesnika učinak se može uspješno održavati nižim dozama. Stoga se preporučuje pažljivo titriranje doze na niže. Liječenje treba nastaviti tijekom najmanje 6 mjeseci. Ako dnevna doza ne prelazi 200 mg, može se dati i odjednom navečer.

Prekid terapije

U slučaju da je predviđen završetak liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical, preporučuje se postupno smanjenje doze tijekom 1-2 tjedna. Ako je potreban nagli prekid (npr. zbog leukopenije), mora se pažljivo pratiti bolesnika zbog moguće pojave psihotičnih simptoma i simptoma ustezanja, kao što su pojačano znojenje, glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev (vidjeti dio 4.4.).

Ponovno započinjanje liječenja

U bolesnika u kojih je prošlo više od 2 dana nakon uzimanja zadnje doze Klozapin Alpha-Medical liječenje treba ponovno započeti s dozom od 12,5 mg (1/2 tablete od 25 mg) jedanput ili dvaput prvog dana. Ako se ova doza dobro podnosi, moguće je provoditi titriranje doze do terapijske razine brže od inače preporučenog titriranja za započinjanje liječenja. Međutim, svakom bolesniku koji je prethodno imao respiratorni ili kardijalni arrest s početnim doziranjem (vidjeti dio 4.4.), ali kod kojeg je nakon toga bilo moguće uspješno titrirati dozu do terapijske doze, ponovnu titraciju treba provoditi uz krajnji oprez.

Psihički poremećaji koji se javljaju tijekom Parkinsonove bolesti, u slučajevima gdje standardno liječenje nije imalo učinka

Početak terapije

Početna doza ne smije prelaziti 12,5 mg dnevno (pola tablete od 25 mg), i trebalo bi je uzeti navečer. Povećanje sljedeće doze smije biti 12,5 mg, s maksimalno 2 povećanja u tjednu do maksimalno 50 mg. Doza od 50 mg se smije doseći tek na kraju drugog tjedna. Preporučljivo je da se ukupna dnevna doza uzima odjednom navečer.

Raspon terapijske doze

Srednja djelotvorna doza je obično između 25 i 37,5 mg dnevno. U slučajevima gdje nema zadovoljavajućeg terapijskog učinka kroz tjedan dana sa dozom od 50 mg, doza se može pažljivo povećavati i to po 12,5 mg tjedno.

Maksimalna doza

Dnevna doza od 50 mg se smije povećavati samo u iznimnim slučajevima, a maksimalna doza od 100 mg dnevno se ne smije nikada premašiti.

Povećanja doza moraju biti ograničena ili odgođena u slučaju pojave ortostatske hipotenzije, prekomjerne sedacije ili konfuzije. Krvni tlak treba kontrolirati tijekom prvih nekoliko tjedana terapije.

Doza održavanja

Kad dođe do potpunog prestanka psihotičnih simptoma u trajanju od najmanje 2 tjedna, moguće je povišenje doza antiparkinsonika ako je isto indicirano na osnovi motoričkog stanja bolesnika. Ako ovaj pristup rezultira ponovnim vraćanjem psihotičnih simptoma, doza klopazina se može dalje povećavati za 12,5 mg tjedno sve do, maksimalno, 100 mg dnevno, uzetih u jednoj ili dvije podijeljene doze (vidjeti gore).

Završetak liječenja

Kod završetka liječenja preporuča se postupno smanjenje doze za 12,5 mg, kroz razdoblje od najmanje jednog tjedna (poželjno kroz dva tjedna).

Liječenje treba odmah prekinuti u slučajevima neutropenije ili agranulocitoze (vidjeti dio 4.4.). U ovim situacijama, potrebno je pažljivo psihijatrijsko motrenje bolesnika budući da se simptomi mogu vratiti vrlo brzo.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre moraju oprezno uzimati Klopazin Alpha-Medical, uz redovno praćenje testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost primjene i djelotvornost klopazina u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu još utvrđene. Ne smije se primjenjivati u ovoj skupini dok ne budu dostupni dodatni podaci.

Bolesnici u dobi od 60 i više godina

Preporučuje se započeti liječenje pri osobito niskoj dozi (12,5 mg koja se daju jedanput prvog dana), uz naknadna postupna povećanja doze ograničena na 25 mg/dan.

Način primjene

Klopazin Alpha-Medical tablete uzimaju se kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici koji se nisu u mogućnosti podvrći redovitim hematološkim kontrolama
- toksična ili idiosinkrazijska granulocitopenija/agranulocitoza u anamnezi (uz izuzetak granulocitopenije/agranulocitoze zbog prethodno provedene kemoterapije)

- agranulocitoza izazvana klopazinom u anamnezi
- liječenje ovim lijekom ne smije se započeti istodobno s drugim tvarima koji imaju značajan potencijal za izazivanje agranulocitoze; istodobna primjena depo antipsihotika se ne preporučuje
- oslabljena funkcija koštane srži
- nekontrolirana epilepsija
- alkoholna i druge toksične psihoze, intoksikacija lijekovima, komatozna stanja
- cirkulatorni kolaps i/ili depresija SŽS-a bilo kojeg uzroka
- teški bubrežni ili srčani poremećaji (npr. miokarditis)
- aktivna bolest jetre povezana s mučninom, anoreksijom ili žuticom, progresivna bolest jetre, zatajenje jetre
- paralitički ileus

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Agranulocitoza

Klopazin može izazvati agranulocitozu. Incidencija agranulocitoze i stopa smrtnosti u onih koji su razvili agranulocitozu su značajno smanjeni nakon uvođenja praćenja apsolutnog broja neutrofila u krvi. Stoga su obvezne sljedeće mjere opreza koje se moraju provoditi u skladu sa službenim preporukama.

Zbog rizika koji se povezuju s klopazinom, primjena ovog lijeka je ograničena na indikacije navedene u dijelu 4.1. te bolesnike:

- koji u početku imaju normalne nalaze neutrofila (apsolutni broj neutrofila, ABN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) u općoj populaciji i $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u bolesnika s potvrđenom benignom etničkom neutropenijom (BEN)
- u kojih je moguća redovita kontrola ABN-a jednom tjedno tijekom prvih 18 tjedana liječenja, a zatim jedanput mjesečno tijekom sljedeća 34 tjedna. Nakon 12 mjeseci, ako tijekom te prve godine nije zabilježena neutropenija, apsolutni broj neutrofila treba kontrolirati svakih 12 tjedana. Nakon 24 mjeseca, ako tijekom prethodne dvije godine nije zabilježena neutropenija, apsolutni broj neutrofila se mora kontrolirati samo jednom godišnje. Ako se tijekom liječenja pojavila blaga neutropenija, a zatim je stabilizirana i/ili se povukla, ABN treba kontrolirati jedanput mjesečno za vrijeme trajanja liječenja.

Prije početka liječenja klopazinom bolesnici trebaju napraviti krvne pretrage (vidjeti „agranulocitoza“), te im treba uzeti anamnezu i napraviti fizikalni pregled. Bolesnike koji u anamnezi imaju srčanu bolest ili patološke nalaze na srcu prilikom fizikalnog pregleda treba uputiti specijalistu radi provođenja drugih pretraga, koje mogu uključivati EKG, a bolesnika se smije liječiti samo nakon pažljive procjene koristi liječenja u odnosu na moguće rizike u ovih bolesnika (vidjeti dio 4.3.). Liječnik treba razmotriti snimanje EKG-a prije liječenja.

Liječnici koji propisuju lijek moraju u potpunosti slijediti mjere sigurne primjene.

Prije početka liječenja liječnik mora utvrditi, u skladu sa svojim najboljim saznanjem, da bolesnik prethodno nije imao hematoloških nuspojava na klopazin koje su zahtijevale prekid liječenja. Recepti se ne smiju davati za razdoblje dulje od razdoblja između dviju krvnih pretraga.

Trenutačni prekid liječenja lijekom Klopazin Alpha-Medical je obavezan ako je apsolutni broj neutrofila manji od $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u bilo koje vrijeme liječenja lijekom Klopazin Alpha-Medical. Bolesnici u kojih je liječenje lijekom Klopazin Alpha-Medical prekinuto zbog smanjenja ukupnog broja neutrofila ne smiju ponovno uzimati klopazin.

Pri svakoj posjeti, bolesnike koji uzimaju lijek Klopazin Alpha-Medical treba podsjetiti da se na prve znakove bilo kakve infekcije odmah jave svom liječniku. Posebnu pažnju treba

posvetiti simptomima nalik gripi kao što su vrućica ili grlobolja te drugim znakovima infekcije koji mogu ukazivati na neutropeniju. Bolesnici i njihovi skrbnici trebaju biti obaviješteni da u slučaju bilo kojeg od ovih simptoma odmah trebaju napraviti krvne pretrage. Liječnike koji propisuju ovaj lijek treba poticati na čuvanje zapisa krvnih pretraga bolesnika i na poduzimanje potrebnih koraka kako bi spriječili da ovi bolesnici u budućnosti ponovno uzmu ovaj lijek.

Bolesnici s anamnezom primarnih poremećaja koštane srži smiju uzimati lijek samo ako korist liječenja nadilazi rizike. Te bolesnike prije liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical treba pažljivo pregledati hematolog.

Posebna je pažnja potrebna u bolesnika s niskim brojem bijelih krvnih stanica zbog benigne etničke neutropenije (BEN), a liječenje lijekom Klozapin Alpha-Medical u tih se bolesnika smije započeti samo uz suglasnost hematologa (vidjeti dio „Bolesnici s benignom etničkom neutropenijom (BEN)”).

Kontrola apsolutnog broja neutrofila

Unutar 10 dana prije početka liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical treba napraviti diferencijalnu krvnu sliku, kako bi se osiguralo da će lijek Klozapin Alpha-Medical primiti samo bolesnici s apsolutnim brojem neutrofila $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Nakon početka liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical apsolutni broj neutrofila mora se kontrolirati jedanput na tjedan tijekom 18 tjedana, a zatim jednom mjesečno tijekom sljedeća 34 tjedna. Nakon 12 mjeseci, ako tijekom te prve godine nije zabilježena neutropenija, ABN treba kontrolirati svakih 12 tjedana. Nakon 24 mjeseca, ako tijekom prethodne dvije godine nije zabilježena neutropenija, ABN se mora kontrolirati samo jednom godišnje. Ako se tijekom liječenja pojavila blaga neutropenija, a zatim je stabilizirana i/ili se povukla, ABN treba kontrolirati jedanput mjesečno za vrijeme trajanja liječenja.

Praćenje je potrebno nastaviti tijekom liječenja kako je prethodno navedeno i 4 tjedna nakon prestanka uzimanja Klozapina Alpha-Medical, odnosno do hematološkog oporavka (vidjeti „Nizak apsolutni broj neutrofila“ u nastavku). Prilikom svake posjete bolesnika treba podsjetiti da se na prve znakove bilo kakve infekcije, vrućice, upale grla ili simptoma nalik gripi odmah obrati svom liječniku.

Ako se pojave simptomi ili znakovi infekcije, treba odmah napraviti diferencijalnu krvnu sliku.

Nizak apsolutni broj neutrofila

Ako tijekom liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical apsolutni broj neutrofila padne između $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) i $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), hematološke pretrage treba ponavljati najmanje dvaput na tjedan dok se ne stabilizira broj neutrofila unutar raspona od $1000\text{--}1500/\text{mm}^3$ ($1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{L}$) ili više. Nakon stabilizacije i/ili povlačenja, kontrola ABN-a mora se provoditi jedanput mjesečno za vrijeme trajanja liječenja.

Liječenje obavezno treba odmah prekinuti ako za vrijeme liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical apsolutni broj neutrofila padne ispod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Diferencijalnu krvnu sliku tad je potrebno određivati svakodnevno, a bolesnika pomno pratiti glede simptoma nalik gripi ili drugih simptoma koji upućuju na moguću infekciju. Preporučuje se potvrda hematoloških vrijednosti provođenjem dva mjerenja broja stanica u dva uzastopna dana; međutim, primjenu lijeka Klozapin Alpha-Medical treba prekinuti već nakon prve pretrage.

Nakon prekida primjene Klozapin Alpha-Medical, potrebno je raditi hematološke pretrage dok se ne uspostavi hematološki oporavak.

Tablica 1. Mjere koje treba poduzeti za lijek Klozapin Alpha-Medical ovisno o ABN-u za opću populaciju

Broj krvnih stanica ABN/mm ³ (L)	Potrebna mjera
≥ 1500 (≥ 1,5x10 ⁹)	Nastavak liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical.
1000 - 1500 (1,0x10 ⁹ – 1,5x10 ⁹)	Nastavak liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical uz kontrolu broja stanica dvaput tjedno dok se broj ne stabilizira ili poveća, a zatim nakon stabilizacije i/ili korekcije vrijednosti jednom mjesečno.
< 1000 (< 1,0x10 ⁹)	Odmah prestati s liječenjem lijekom Klozapin Alpha-Medical, uzimati uzorke krvi svakodnevno dok se hematološki poremećaj ne riješi, pazeći na infekciju. Ne izlagati bolesnika ponovno lijeku Klozapin Alpha-Medical.

Ako je prekinuta primjena lijeka Klozapin Alpha-Medical, a apsolutni broj neutrofila pada ispod 1000/mm³(1,0x10⁹/l), liječenje treba nastaviti iskusni hematolog.

Bolesnici s benignom etničkom neutropenijom (BEN)

U bolesnika s potvrđenim BEN-om, prilagođeni prag ABN-a za početak ili nastavak primjene klozapina iznosi ABN ≥ 1000/mm³ (1,0 × 10⁹/l). Ako je ABN između 500 i 999/mm³ (0,5–0,9 × 10⁹/l), kontrole se moraju provoditi dva puta tjedno. Primjenu klozapina treba prekinuti ako ABN padne ispod 500/mm³ (0,5 × 10⁹/l).

Tablica 2. Mjere koje treba poduzeti za Klozapin Alpha-Medical ovisno o vrijednostima ABN-a u bolesnika s BEN-om

ABN/mm ³ (l)	Potrebna mjera
≥ 1000 (≥ 1,0 x 10 ⁹)	Nastaviti liječenje lijekom Klozapin Alpha-Medical
500–999 (0,5 x 10 ⁹ –0,9 x 10 ⁹)	Nastaviti liječenje lijekom Klozapin Alpha-Medical uz uzimanje uzorka krvi dva puta tjedno dok se broj ne stabilizira ili poveća, a zatim nakon stabilizacije i/ili povlačenja jednom mjesečno.
< 500 (< 0,5 x 10 ⁹)	Odmah prestati s liječenjem lijekom Klozapin Alpha-Medical, svakodnevno uzimati uzorke krvi dok se ne riješi hematološki poremećaj i pratiti je li se pojavila infekcija. Bolesnika se ne smije ponovno izlagati lijeku.

Prekid liječenja zbog hematoloških razloga

Bolesnici u kojih je liječenje lijekom Klozapin Alpha-Medical prekinuto zbog smanjenja broja neutrofila (vidjeti iznad), ne smiju ponovno uzimati klozapin.

Liječnike treba poticati na čuvanje rezultata krvnih pretraga svih bolesnika te poduzimanje svih koraka kako bi se spriječilo da bolesnik ponovno uzme ovaj lijek. U slučaju potpunog prestanka primjene lijeka, bolesnike treba kontrolirati jednom tjedno tijekom 4 tjedna.

Prekid liječenja zbog drugih razloga

Bolesnici koji su uzimali Klozapin Alpha-Medical dulje od dvije godine bez pojave neutropenije i čije je liječenje privremeno prekinuto zbog uzroka koji nije neutropenija, ne moraju nastaviti s rasporedom kontrola jednom tjedno nego s onim koji je važio prije prekida, bez obzira na to koliko je prekid trajao (tj. godišnje kontrole). U slučaju potpunog prestanka primjene lijeka, te bolesnike ne treba kontrolirati jednom tjedno tijekom 4 tjedna.

Bolesnicima koji su uzimali Klozapin Alpha-Medical između 18 tjedana i 2 godine ili dulje od 2 godine i imali su blagu neutropeniju koja nije dovela do prekida liječenja, ili bolesnicima kojima je liječenje bilo prekinuto dulje od 3 dana, ali kraće od 4 tjedna, treba kontrolirati apsolutni broj neutrofila svakog tjedna tijekom sljedećih 6 tjedana. Ako se nisu pojavili hematološki poremećaji, prelazi se na kontrole u razmacima ne duljim od 4 tjedna. Ako prekid liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical traje 4 tjedna ili dulje, tijekom sljedećih 18 tjedana liječenja također su potrebne tjedne kontrole i ponovno titriranje doze (vidjeti dio 4.2.). U slučaju potpunog prestanka primjene lijeka te je bolesnike potrebno kontrolirati jednom tjedno tijekom 4 tjedna.

U tablici 3. u nastavku sažeto je prikazana kontrola ABN-a nakon privremenog prekida primjene lijeka Klozapin Alpha-Medical.

Tablica 3. Kontrola ABN-a kad se nastavi primjena klopapina nakon privremenog prekida liječenja zbog drugih razloga (koji nisu hematološki)

Trajanje liječenja prije prekida	Epizode neutropenije prije prekida liječenja	Trajanje prekida	Preporučena kontrola ABN-a
≥ dvije godine	Ne	Nevažno	Raspored prije prekida (tj. kontrole na godišnjoj razini).
≥ dvije godine	Da	od 3 dana do < 4 tjedna	Jednom tjedno tijekom 6 tjedana. Ako ne dođe do hematoloških poremećaja, nakon tog razdoblja potrebno je provoditi kontrole u razmacima koji nisu dulji od 4 tjedna.
> 18 tjedana – dvije godine	Da/ne	od 3 dana do < 4 tjedna	
≥ dvije godine	Da	≥ 4 tjedna	Tjedno tijekom sljedećih 18 tjedana liječenja, zatim jednom mjesečno, a dozu je potrebno ponovno titrirati.
> 18 tjedana – dvije godine	Da/ne	≥ 4 tjedna	

Ostale mjere opreza

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCAR*)

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) koja može biti opasna po život ili imati smrtni ishod prijavljena je pri liječenju klopapinom (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome DRESS-a i pomno ih nadzirati.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na tu reakciju, liječenje klopapinom potrebno je odmah prekinuti i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik razvio DRESS uz primjenu klopapina, taj se bolesnik više nikada ne smije ponovno liječiti klopapinom.

Eozinofilija

U slučaju **eozinofilije** preporučuje se prekid primjene lijeka Klopapin Alpha-Medical ako broj eozinofila prelazi $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$); liječenje može ponovno započeti tek kada broj eozinofila padne ispod $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Trombocitopenija

U slučaju **trombocitopenije** preporučuje se prekid primjene lijeka Klozapin Alpha-Medical ako broj trombocita padne ispod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50,0 \times 10^9/\text{L}$).

Kardiovaskularni poremećaji

Ortostatska hipotenzija, sa ili bez sinkope, može se javiti tijekom liječenja klozapinom. Rijetko, kolaps može biti dubok i može biti popraćen srčanim i/ili respiratornim arestom. Takvi događaji javljaju se češće uz istovremenu primjenu benzodiazepina ili drugih psihotropnih lijekova (vidjeti dio 4.5.) i tijekom početne titracije povezane s brzim povećanjem doze; vrlo rijetko se mogu javiti čak i nakon prve doze. Zbog toga je u bolesnika koji započinju liječenje lijekom Klozapin Alpha-Medical potreban pomni nadzor liječnika. U bolesnika s Parkinsonovom bolešću potreban je nadzor krvnog tlaka u stajaćem i ležećem položaju tijekom prvih tjedana liječenja.

Analiza baza podataka o sigurnosti ukazuje da je primjena klozapina povezana s povećanim rizikom od **miokarditisa**, osobito, ali ne isključivo, tijekom prva dva mjeseca liječenja. Neki slučajevi miokarditisa su imali smrtni ishod. **Perikarditis/perikardijalni izljev i kardiomiopatija** su također bili prijavljeni kao nuspojave pri liječenju klozapinom; ova izvješća su također uključivala smrtnu ishodu. Na pojavu miokarditisa ili kardiomiopatije treba posumnjati u bolesnika koji imaju trajnu tahikardiju u mirovanju, osobito u prva dva mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima te druge znakove i simptome srčanog zatajenja (npr. neobjašnjivi umor, dispneju, tahipneju) ili simptome nalik infarktu miokarda. Drugi simptomi koji mogu biti prisutni su simptomi gripe. Pri sumnji na miokarditis ili kardiomiopatiju, liječenje lijekom Klozapin Alpha-Medical treba odmah prekinuti te bolesnika odmah uputiti kardiologu.

U bolesnika kojima je dijagnosticirana kardiomiopatija tijekom liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical, postoji mogućnost razvoja inkompetencije mitralnog zaliska. Inkompetencija mitralnog zaliska zabilježena je u slučajevima kardiomiopatije povezane s liječenjem klozapinom. U tim slučajevima inkompetencije mitralnog zaliska zabilježena je ili blaga ili umjerena mitralna regurgitacija na dvodimenzionalnoj ehokardiografiji (2DEcho) (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnike s miokarditisom ili kardiomiopatijom uzrokovanim klozapinom ne smije se ponovno liječiti lijekom Klozapin Alpha-Medical.

Infarkt miokarda

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su slučajevi **infarkta miokarda** koji mogu imati smrtni ishod. U većini tih slučajeva bilo je teško procijeniti uzročnu vezu zbog postojeće ozbiljne srčane bolesti i mogućih drugih uzroka.

Produljenje QT intervala

Kao i kod primjene drugih antipsihotika, savjetuje se oprez u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili **produljenjem QT intervala** u obiteljskoj anamnezi.

Kao i kod primjene drugih antipsihotika, potrebno je oprezno postupati kada se propisuje klozapin s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval.

Cerebrovaskularni štetni događaji

Približno 3 puta veći rizik od **cerebrovaskularnih štetnih događaja** uočen je u randomiziranim, placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima u skupini s demencijom uz neke atipične antipsihotike. Mehanizam tog povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećani rizik za druge antipsihotike ili u drugim skupinama bolesnika. Klozapin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s čimbenicima rizika za moždani udar.

Rizik od tromboembolije

Budući da klopabin može biti povezan s **tromboembolijom**, potrebno je izbjegavati imobilizaciju bolesnika.

Slučajevi venske tromboembolije (VTE) zabilježeni su s antipsihoticima. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene čimbenike rizika za VTE, potrebno je identificirati sve moguće čimbenike rizika za VTE prije i tijekom liječenja klopabinom, te poduzeti preventivne mjere.

Napadaji

Bolesnike koji u anamnezi imaju epilepsiju treba pomno motriti tijekom liječenja klopabinom, jer su bile prijavljene konvulzije povezane s dozom. U tim slučajevima dozu je potrebno sniziti (vidjeti dio 4.2.), a ako je potrebno, započeti liječenje antikonvulzivima.

Antikolinergični učinci

Klopabin ima antikolinergično djelovanje, koje može izazvati nuspojave u čitavom tijelu. Potreban je pažljivi nadzor bolesnika s **povećanom prostatom i glaukomom uskog kuta**. Vjerojatno zbog svojih antikolinergičnih svojstava, klopabin se povezuje s različitim stupnjevima **poremećaja crijevne peristaltike**, koji se kreću od **konstipacije do crijevne opstrukcije, zastoja stolice, paralitičkog ileusa, apendicitisa, megakolona i infarkta/ishemije crijeva** (vidjeti dio 4.8.). U rijetkim prilikama su ovi slučajevi imali smrtni ishod. Posebna pažnja je potrebna u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove za koje se zna da uzrokuju konstipaciju (osobito one s antikolinergičkim svojstvima kao što su neki antipsihotici, antidepresivi te antiparkinsonici), u onih koji u anamnezi navode bolest debelog crijeva ili kirurški zahvat u abdomenu jer to može pogoršati stanje. Od životne je važnosti prepoznati i aktivno liječiti konstipaciju.

Vrućica

Tijekom liječenja lijekom Klopabin Alpha-Medical može se javiti prolazni **porast temperature** iznad 38°C, s najvišom učestalošću unutar prva 3 tjedna liječenja. Ova je vrućica općenito benigna. Katkada može biti povezana s porastom ili padom ABN-a. Bolesnike s vrućicom treba pažljivo pregledati, da bi se isključila mogućnost postojanja infekcije ili razvoja agranulocitoze. U slučaju jake vrućice mora se uzeti u obzir mogućnost **neuroleptičnog malignog sindroma (NMS)**. Ako se potvrdi dijagnoza NMS-a, potrebno je odmah prestati primjenjivati klopabin i poduzeti odgovarajuće medicinske mjere.

Padovi

Klopabin Alpha-Medical može uzrokovati napadaje, somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motornu i senzornu nestabilnost koji mogu dovesti do pada i posljedičnih lomova i drugih ozljeda. U bolesnika s tim bolestima i stanjima ili koji uzimaju lijekove koji mogu pogoršati te učinke, je, prilikom započinjanja liječenja antipsihoticima ili ponavljajući za bolesnike na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima, potrebno procijeniti ukupni rizik od padova.

Metaboličke promjene

Atipični antipsihotici, što uključuje i klopabin, povezani su s metaboličkim promjenama koje mogu povećati kardiovaskularni/cerebrovaskularni rizik. Te metaboličke promjene mogu uključivati hiperglikemiju, dislipidemiju te porast tjelesne težine. Dok atipični antipsihotici mogu uzrokovati neke metaboličke promjene, svaki lijek u svojoj skupini ima vlastiti specifičan profil.

Hiperglikemija

Poremećaj tolerancije glukoze i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti tijekom liječenja s klopabinom izvješteni su rijetko. Mehanizam ove moguće nuspojave nije utvrđen. Slučajevi teške hiperglikemije s ketoacidozom i hiperosmolarnom komom u bolesnika koji nisu imali hiperglikemiju u anamnezi izvješteni su vrlo rijetko. Neki od tih slučajeva završili su smrću. Prema podacima o praćenju bolesnika, prestanak primjene klopabina uglavnom je doveo do nestanka poremećaja tolerancije glukoze, a ponovna primjena klopabina je rezultirala

ponovnim poremećajem regulacije glikemije. Bolesnike s utvrđenom dijagnozom šećerne bolesti koji započinju liječenje atipičnim antipsihotikom potrebno je redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze. Bolesnici s čimbenicima rizika za šećernu bolest (npr. pretilost, šećerna bolest u obiteljskoj anamnezi) koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima moraju obaviti pretragu glukoze u krvi natašte na početku liječenja te periodički tijekom liječenja. Bolesnici u kojih se razviju simptomi hiperglikemije tijekom liječenja atipičnim antipsihoticima moraju obaviti pretragu glukoze u krvi natašte. U nekim slučajevima hiperglikemija se povukla kada je prekinuta primjena atipičnih antipsihotika; međutim, neki bolesnici morali su nastaviti liječenje šećerne bolesti unatoč prestanku uzimanja suspektog lijeka. Prestanak primjene klopazina treba razmotriti u bolesnika u kojih nije uspjela odgovarajuća regulacija glikemije.

Dislipidemija

U bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, što uključuje i klopazin, bile su uočene nepoželjne promjene razine lipida. Preporučuje se kliničko praćenje, uključujući i početne te naknadne periodičke pretrage lipida u bolesnika koji koriste klopazin.

Porast tjelesne težine

Porast tjelesne težine uočen je uz primjenu atipičnih antipsihotika, što uključuje i klopazin. Preporučuje se kliničko praćenje tjelesne težine.

Povratni „rebound“ učinak i učinak ustezanja

Prijavljene su reakcije akutnog ustezanja nakon naglog prestanka primjene klopazina, stoga se preporučuje postepeno prekidanje. Ako je nagli prekid liječenja nužan (npr. zbog leukopenije) bolesnika treba pažljivo pratiti zbog moguće ponovne pojave simptoma psihoze i simptoma uzrokovanih povećanom aktivnošću kolinergičkog sustava, kao što su profuzno znojenje, glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici sa stabilnim postojećim poremećajima jetre mogu uzimati lijek Klopazin Alpha-Medical, ali uz redovitu kontrolu jetrene funkcije. Testove jetrene funkcije potrebno je obavljati u bolesnika u kojih se tijekom liječenja razviju simptomi moguće **disfunkcije jetre**, kao što su mučnina, povraćanje i/ili anoreksija. Ako je povišenje vrijednosti klinički značajno (više od 3x GGN) ili ako se pojave simptomi žutice, liječenje klopazinom mora se prekinuti. Liječenje se može nastaviti (vidjeti “Ponovno započinjanje liječenja” u dijelu 4.2.) tek kad rezultati testova jetrene funkcije budu normalni. U takvim slučajevima, jetrenu funkciju potrebno je pažljivo pratiti nakon ponovnog uvođenja klopazina.

Bolesnici u dobi od 60 i više godina

Preporuča se započeti liječenje nižim dozama (vidjeti dio 4.2.).

Tijekom liječenja klopazinom može doći do razvoja ortostatske hipotenzije, a zabilježena je i tahikardija koja se pripisuje uzimanju lijeka. Bolesnici u dobi 60 godina i više, pogotovo oni s oštećenom srčanom funkcijom, mogu imati veću sklonost prema ovim nuspojavama.

Bolesnici u dobi od 60 i više godina mogu isto tako biti osobito osjetljivi na antikolinergične učinke klopazina, kao što su retencija mokraće i konstipacija.

Povećana smrtnost u starijih osoba s demencijom

Podaci iz dva velika opservacijska ispitivanja ukazuju su da su stariji bolesnici s demencijom liječeni antipsihoticima izloženi malom povećanju rizika smrti u usporedbi s onima koji nisu liječeni. Nema dovoljno podataka za procjenu stupnja rizika, a razlog povećanog rizika nije poznat.

Klopazin Alpha-Medical nije odobren za liječenje poremećaja ponašanja povezanih s demencijom.

Ovaj lijek sadrži laktozu i natrij

Lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije kod istovremene primjene

Lijekovi za koje je poznato da imaju znatan potencijal depresije funkcije koštane srži ne smiju se primjenjivati istovremeno s lijekom Klozapin Alpha-Medical (vidjeti dio 4.3.).

Depo antipsihotici dugog djelovanja (koji imaju mijelosupresivni potencijal) se smiju se primjenjivati istovremeno s lijekom Klozapin Alpha-Medical jer se ne mogu dovoljno brzo ukloniti iz organizma u situacijama kada to može biti potrebno, npr. kod neutropenije (vidjeti dio 4.3.).

Alkohol se također ne smije primjenjivati istovremeno s lijekom Klozapin Alpha-Medical zbog mogućeg pojačavanja sedativnog učinka.

Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Klozapin može pojačati centralne učinke depresora središnjeg živčanog sustava (SŽS) kao što su narkotici, antihistaminici i benzodiazepini. Poseban oprez je potreban na početku liječenja lijekom Klozapin Alpha-Medical u bolesnika koji uzimaju benzodiazepine ili druge psihotropne lijekove. U tih je bolesnika moguće povećan rizik cirkulatornog kolapsa, koji u rijetkim slučajevima može biti dubok i praćen srčanim i/ili respiratornim arestom. Nije jasno bi li se srčani i/ili respiratorni arest mogao spriječiti prilagodbom doze.

Zbog mogućeg aditivnog učinka, oprez je potreban kod istovremene primjene lijekova s antikolinergičnim, hipotenzivnim ili respiratorno-depresivnim učinkom.

Zbog svojih anti- α -adrenergičnih svojstava klozapin može smanjiti učinak noradrenalina ili drugih predominantno α -adrenergičnih agensa na povišenje krvnog tlaka, kao i promijeniti učinak adrenalina na tlak.

Istovremena primjena lijekova za koje se zna da inhibiraju aktivnost nekih izoenzima citokroma P450 može povećati koncentraciju klozapina, te je dozu klozapina potrebno smanjiti kako bi se spriječile nuspojave. Ovo je posebno važno za CYP 1A2 inhibitore kao što je kofein (vidjeti niže), perazin i selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina fluvoksamin. Neki od ostalih inhibitora ponovne pohrane serotonina kao što su fluoksetin, paroksetin, te u manjem stupnju sertralin, inhibitori su CYP 2D6, i posljedično, manje su vjerojatne farmakokinetičke interakcije s klozapinom. Isto tako, farmakokinetičke interakcije s inhibitorima CYP 3A4 kao što su azolski anitimidotici, cimetidin, eritromicin i inhibitori proteaze nisu vjerojatne, iako su neke bile prijavljene. Hormonski kontraceptivi (uključujući kombinaciju estrogena i progesterona te samo progesteron) su inhibitori CYP1A2, CYP3A4 i CYP2C19. Stoga pri započinjanju ili prekidu primjene hormonskih kontraceptiva može biti potrebna prilagodba doze klozapina. Budući da je koncentracija klozapina u plazmi povećana uzimanjem kofeina i snižena za oko 50% nakon razdoblja od 5 dana bez uzimanja kofeina, možda će biti potrebne promjene doziranja klozapina kod promjena navika vezanih uz uzimanje napitaka s kofeinom. U slučaju iznenadnog prestanka pušenja, koncentracija klozapina u plazmi može porasti, čime se povećava vjerojatnost nastanka nuspojava.

Prijavljeni su i slučajevi interakcija između citaloprama i klopazina, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s klopazinom. Priroda ovih interakcija do sada nije potpuno razjašnjena.

Istovremena primjena lijekova za koje je poznato da induciraju aktivnost citokroma P450 enzima može sniziti razinu klopazina u plazmi, dovodeći do smanjene djelotvornosti. Lijekovi koji su poznati kao induktori aktivnosti enzima citokroma P450 i za koje su zabilježene interakcije s klopazinom uključuju npr. karbamazepin (ne smije se primijeniti zajedno s klopazinom zbog mijelosupresivnog učinka), fenitoin i rifampicin.

Poznati induktori CYP1A2 kao što je omeprazol, mogu dovesti do smanjenja razine klopazina. Mogućnost smanjenja djelotvornosti klopazina treba uzeti u obzir kada se koristi u kombinaciji s ovim lijekovima.

Ostale interakcije

Istovremena primjena litija ili drugih tvari koje djeluju na SŽS može povećati rizik razvoja neuroleptičnog malignog sindroma (NMS).

Postoje rijetka, ali ozbiljna izvješća o epileptičnim napadajima, uključujući pojavu napadaja u bolesnika koji nemaju epilepsiju, kao i o izoliranim slučajevima delirija kada je klopazin primjenjivan zajedno s valproatnom kiselinom. Ovi učinci su moguća posljedica farmakodinamičke interakcije čiji mehanizam još nije utvrđen.

Istodobno liječenje klopazinom i valproatnom kiselinom može povećati rizik od neutropenije i miokarditisa uzrokovanog klopazinom. Ako je istodobna primjena klopazina i valproatne kiseline neophodna, potrebno je pažljivo praćenje.

Oprez je potreban u bolesnika koji se istovremeno liječe tvarima koje su ili inhibitori ili induktori izoenzima citokroma P450. Do sada nisu zapažene klinički značajne interakcije s tricikličnim antidepresivima, fenotiazinima i anti-aritmikima skupine Ic za koje je poznato da se vežu na citokrom P450 2D6.

Kao i pri primjeni drugih antipsihotika, savjetuje se oprez kada se klopazin propisuje uz lijekove za koje je poznato da povećavaju QTc interval, ili uzrokuju neravnotežu elektrolita.

Pregled interakcija lijekova za koje se vjeruje da su najvažnije pri primjeni klopazina prikazane su u Tablici 4. Popis nije potpun.

Tablica 4. Najčešće interakcije s drugim lijekovima

Lijek	Interakcija	Napomena
Supresori koštane srži (npr. karbamazepin, kloramfenikol, sulfonamidi (npr. kotrimoksazol), pirazolonski analgetici (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksični lijekovi i depo injekcije antipsihotika dugog djelovanja)	Interakcijom se povećava rizik i/ili težina supresije koštane srži.	Klopazin Alpha-Medical se ne smije koristiti istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da mogu izazvati supresiju funkcije koštane srži (vidjeti dio 4.3.)
Benzodiazepini	Istodobna primjena može povećati rizik nastanka cirkulatornog kolapsa, što može dovesti do srčanog i/ili respiratornog aresta.	Iako se rijetko pojavljuje,, potreban je oprez kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno. Prema dosadašnjim izvješćima respiratorna depresija je mnogo češća na početku liječenja ovom kombinacijom

		ili kad se Klozapin Alpha-Medical dodaje već uspostavljenoj terapiji benzodiazepinima.
Antikolinergici	Klozapin Alpha-Medical pojačava djelovanje ovih lijekova svojom antikolinergičkom aktivnošću.	Nadzor bolesnika zbog mogućih antikolinergičkih nuspojava, npr. konstipacije, osobito kada se primjenjuju kao pomoć pri kontroli hipersalivacije.
Antihipertenzivi	Klozapin Alpha-Medical može pojačati hipotenzivni učinak ovih lijekova putem svojih simpatomimetičkih antagonističkih učinaka	Potreban je oprez kod istovremene primjene Klozapin Alpha-Medical s antihipertenzivima. Bolesnike treba upozoriti na rizik od moguće hipotenzije, osobito tijekom inicijalnog titriranja doze.
Alkohol, inhibitori MAO, depresori SŽS uključujući narkotike i benzodiazepine	Pojačani učinci na SŽS. Dodatna depresija SŽS-a, ometanje kognitivne i motoričke funkcije kada se primjenjuje istovremeno s ovim lijekovima.	Potreban je oprez kada se klozapin primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji djeluju na SŽS. Upozorite bolesnike na mogući dodatni sedativni učinak te da ne upravljaju vozilima ili strojevima.
Lijekovi koji se visokim afinitetom vežu na proteine (npr. varfarin i digoksin)	Klozapin Alpha-Medical može uzrokovati povećanu koncentraciju ovih lijekova u plazmi zbog odvajanja od proteina plazme.	Bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg razvoja nuspojava vezanih uz ove lijekove, te ako je potrebno prilagoditi dozu lijeka koji se veže na proteine plazme.
Fenitoin	Istovremena primjena fenitoina s klozapinom može dovesti do smanjenja koncentracije klozapina u plazmi.	Ako je primjena fenitoina neophodna, bolesnike je potrebno nadzirati zbog ponovne pojave psihotičnih simptoma.
Litij	Istovremena primjena može povećati rizik za razvoj neuroleptičnog malignog sindroma (NMS).	Potreban je oprez i praćenje pojave znakova i simptoma NMS-a.
Tvari koje induciraju CYP1A2 (npr. omeprazol)	Istovremena primjena može sniziti razinu klozapina.	Treba imati na umu moguću smanjenu djelotvornost klozapina.
Tvari koje inhibiraju CYP1A2 npr. fluvoksamin, kofein, ciprofloksacin, perazin ili oralni kontraceptivi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Istovremena primjena može povišiti razinu klozapina.	Moguć veći broj nuspojava. Opres je također potreban pri prekidanju istovremene primjene lijekova koji inhibiraju CYP1A2 ili CYP3A4 jer mogu dovesti do sniženja razine klozapina. Učinak inhibicije CYP2C19 može biti minimalan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni klopapina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3.). Pri propisivanju lijeka trudnicama potreban je oprez.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući klopapin) tijekom trećeg trimestra trudnoće u riziku je od nuspojava uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Zabilježene su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, poremećaj disanja i poremećaj hranjenja. Stoga je novorođenčad potrebno pažljivo nadzirati.

Dojenje

Dostupni podaci pokazuju da se klopapin u životinja izlučuje u mlijeko, a opaženi su i učinci na dojenju mladunčad. Stoga majke koje uzimaju Klopapin Alpha-Medical ne smiju dojiti.

Plodnost

Dostupni podaci o učincima klopapina na plodnost ljudi su ograničeni i nedostadni za konačan zaključak. U mužjaka i ženki štakora klopapin nije utjecao na plodnost kada se primjenjivao u dozama do 40 mg/kg, što odgovara dozi od 6,4 mg/kg u ljudi ili približno trećini maksimalne dopuštene doze u odraslih.

Žene u reproduktivnoj dobi

Povrat normalne menstruacije može se pojaviti kao rezultat prijelaza s drugih antipsihotika na lijek Klopapin Alpha-Medical. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog sposobnosti klopapina da izazove sedaciju i sniza prag napadaja, treba izbjegavati aktivnosti poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, osobito u prvim tjednima liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava klopapina se uglavnom može predvidjeti iz njegovih farmakoloških svojstava. Važna iznimka je njegova sklonost izazivanja agranulocitoze (vidjeti dio 4.4.). Zbog tog rizika njegova je primjena strogo ograničena na liječenje shizofrenije koja ne reagira na dosadašnje liječenje te psihoze tijekom Parkinsonove bolesti u slučajevima neuspjeha standardnog liječenja. Dok je praćenje krvnih testova neophodni dio brige o bolesnicima koji uzimaju klopapin, liječnici trebaju biti svjesni drugih rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava koje se mogu rano dijagnosticirati samo opreznim promatranjem i ispitivanjem bolesnika kako bi se spriječio pobol (morbiditet) i smrtnost (mortalitet).

Najozbiljnije očekivane nuspojave klopapina su agranulocitoza, napadaji, kardiovaskularni učinci i vrućica (vidjeti dio 4.4.). Najčešće nuspojave su omamljenost/sedacija, omaglica, tahikardija, konstipacija i hipersalivacija.

Podaci iz iskustava s kliničkim ispitivanjima pokazali su da su različiti udjeli bolesnika liječenih klopapinom (7,1 do 15,6%) prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, što uključuje i događaje koji su se opravdano mogli pripisati klopapinu. Češći događaji koji su se smatrali razlogom za prekid liječenja bili su leukopenija, somnolencija, omaglica (isključujući vrtoglavicu) i psihotični poremećaj.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Razvoj granulocitopenije i agranulocitoze je rizik svojstven za liječenje klorazapinom. Premda je u pravilu reverzibilna nakon prekida liječenja, agranulocitoza može dovesti do sepse i biti smrtonosna. Zbog toga što je potreban trenutčan prekid liječenja kako bi se spriječio razvoj životno-ugrožavajuće agranulocitoze, kontrola ABN-a je obavezna (vidjeti dio 4.4.).

U tablici 5. je navedena procjena incidencije agranulocitoze u pojedinom razdoblju liječenja.

Tablica 5: Procjena incidencije agranulocitoze¹

Trajanje liječenja	Incidencija agranulocitoze na 100 000 osoba-tjedana ² promatranja
0-18 tjedana	32,0
19-52 tjedna	2,3
53 tjedna i dulje	1,8

¹ Podaci iz *UK Clozaril Patient Monitoring Service* doživotnog registra, iskustva između 1989. i 2001.

² Osoba-vrijeme je zbroj osobnih jedinica vremena u kojem su bolesnici iz registra bili izloženi klorazapinu prije nego se razvila agranulocitoza. Npr. 100 000 osoba-tjedana može se opaziti u 1 000 bolesnika koji su u registru 100 tjedana ($100 \times 1\,000 = 100\,000$) ili u 200 bolesnika koji su u registru 500 tjedana ($200 \times 500 = 100\,000$) prije pojave agranulocitoze.

Ukupna incidencija agranulocitoze prema iskustvu UK Clozaril Patient Monitoring Service doživotnog registra (0-11,6 godina između 1989. i 2001.) je 0,78%. Većina slučajeva (oko 70%) se pojavljuje u prvih 18 tjedana liječenja.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Poremećaj tolerancije glukoze i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti izvješteni su rijetko tijekom liječenja klorazapinom. Vrlo rijetko je u bolesnika liječenih klorazapinom bez prethodne hiperglikemije u anamnezi bila prijavljena teška hiperglikemija, koja je povremeno dovela do ketoacidoze/hiperosmolarne kome. Razine glukoze su se u većine bolesnika vratile na normalu nakon ukidanja klorazapina, a u nekoliko se slučajeva hiperglikemija vratila nakon ponovnog uvođenja lijeka. Premda većina bolesnika ima čimbenike rizika za razvoj šećerne bolesti neovisne o inzulinu, hiperglikemija je također zabilježena i u bolesnika u kojih nisu bili poznati čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji živčanog sustava

Najčešće nuspojave uključuju omamljenost/sedaciju i omaglicu.

Klorazapin može uzrokovati promjene EEG-a, uključujući pojavu šiljak-val kompleksa. On snižava prag za napadaje vezano uz dozu i može izazvati mioklonične grčeve i generalizirane napadaje. Ovi simptomi se češće pojavljuju uz nagla povećanja doza i u bolesnika koji imaju epilepsiju. U tim slučajevima treba smanjiti dozu i ako je potrebno, započeti liječenje antikonvulzivom. Karbamazepin treba izbjegavati zbog njegovog potencijala za depresiju funkcije koštane srži, a za druge antikonvulzivne lijekove treba imati na umu mogućnost farmakokinetičkih interakcija. U bolesnika liječenih klorazapinom rijetko je došlo do pojave delirija.

U bolesnika liječenih drugim antipsihotičnim lijekovima vrlo rijetko je prijavljena tardivna diskinezija. Stanje bolesnika u kojih se razvila tardivna diskinezija uz druge antipsihotike poboljšalo se uz primjenu klorazapina.

Srčani poremećaji

Tahikardija i posturalna hipotenzija sa ili bez sinkope se mogu pojaviti, naročito u prvim tjednima liječenja. Na prevalenciju i težinu hipotenzije utječe brzina i veličina titriranja doze. Cirkulatorni kolaps kao rezultat duboke hipotenzije, prvenstveno povezan s agresivnom titracijom, može imati za posljedicu srčani i/ili respiratorni arrest.

U vrlo malog broja bolesnika mogu se pojaviti promjene u EKG-u slične onima koji se javljaju i pri liječenju drugim antipsihoticima, uključujući depresiju S-T segmenta te izravnane, odnosno inverzije T valova, što se vraća na normalu nakon prekida liječenja klorazepamom. Klinički značaj ovih promjena nije razjašnjen. Međutim, ove promjene su se javljale u bolesnika s miokarditisom, koji zato moraju biti pod nadzorom.

Zabilježeni su izolirani slučajevi srčanih aritmija, perikarditisa/perikardijalnog izljeva i miokarditisa od kojih su neki završavali smrću. Većina slučajeva miokarditisa se pojavila u prva 2 mjeseca liječenja. Kardiomiopatija se uglavnom pojavila kasnije tijekom liječenja.

Eozinofilija je bila prijavljena istovremeno uz neke slučajeve miokarditisa (oko 14%), međutim nije poznato u koliko je mjeri eozinofilija pouzdana u predskazivanju karditisa.

Znakovi i simptomi miokarditisa i kardiomiopatije uključuju trajnu tahikardiju u mirovanju, palpitacije, aritmije, bol u prsima te druge znakove i simptome zatajenja srca (npr. neobjašnjivi umor, dispneju, tahipneju) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda. Ostali simptomi koji mogu biti prisutni, uz gore navedene, uključuju simptome nalik gripi.

Poznata je pojava iznenadnih, neobjašnjivih smrti među psihijatrijskim bolesnicima koji uzimaju antipsihotike, ali također i među neliječenim psihijatrijskim bolesnicima. Takve smrti su vrlo rijetko izvještene u bolesnika liječenih klorazepamom.

Krvožilni poremećaji

Rijetko su prijavljeni slučajevi tromboembolije.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Respiratorna depresija ili arrest javljaju se vrlo rijetko, sa ili bez cirkulatornog kolapsa (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često su izvješteni konstipacija i hipersalivacija, a mučnina i povraćanje često. Vrlo rijetko je izvješten ileus (vidjeti dio 4.4.).

Liječenje lijekom Klorazepam Alpha-Medical rijetko se može povezati s disfagijom. Aspiracija hrane može se pojaviti u bolesnika s disfagijom ili kao posljedica predoziranja.

Poremećaji jetre i žuči

Mogu se pojaviti prolazna, asimptomatska povišenja vrijednosti jetrenih enzima i rijetko hepatitis i kolestatska žutica. Vrlo rijetko je izvještena fulminantna nekroza jetre. Ako se razvije žutica, treba prekinuti primjenu lijeka Klorazepam Alpha-Medical (vidjeti dio 4.4.). Rijetko je prijavljen akutni pankreatitis.

Hematološka zloćudna bolest

Epidemiološka ispitivanja pokazala su povezanost između klorazepina i hematološke zloćudne bolesti ovisnu o kumulativnoj dozi i vremenu. U velikom kohortnom ispitivanju apsolutni rizik

od razvijanja zloćudne hematološke bolesti bio je 61 slučaj na 100 000 osoba-godina među bolesnicima liječenim klorazepamom naspram 41 slučaj na 100 000 osoba-godina među onima koji su primali druge antipsihotičke lijekove, što odgovara 0,7 % među korisnicima klorazepina naspram 0,5 % u drugoj skupini, tijekom praćenja u srednjem trajanju od 12,3 godine. Visoka kumulativna izloženost klorazepinu bila je povezana s prilagođenim omjerom izgleda (engl. adjusted odds ratio, aOR) od 3,35 (95 % CI: 2,22 – 5,05) i trajanjem liječenja ≥ 5 godina uz aOR od 2,94 (95 % CI: 2,07 – 4,17). Odnos između kumulativne doze i odgovora je također uočen za limfom, uz aOR od 4,06 (95 % CI: 2,60 – 6,33) pri istom pragu kumulativne doze. Nije poznato u kojoj mjeri hematološko praćenje bolesnika liječenih klorazepamom može doprinijeti tim procjenama.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Prijavljeni su izolirani slučajevi akutnog intersticijskog nefritisa pri liječenju klopazinom.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko bili su prijavljeni slučajevi priapizma.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Slučajevi neuroleptičnog malignog sindroma (NMS) prijavljeni su u bolesnika koji su primali klopazin, sam i u kombinaciji s litijem ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS.

Bile su prijavljivane reakcije akutnog ustezanja (vidjeti dio 4.4.).

Tablični popis nuspojava:

U tablici 6 sažete su nuspojave prikupljene iz spontanijh prijava i iz kliničkih ispitivanja.

Nuspojave su navedene prema učestalosti, uz korištenje sljedeće učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$, do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 6. Procjena učestalosti nuspojava procijenjena iz spontanijh prijava i izvješća kliničkih ispitivanja

Infekcije i infestacije Nepoznato	Sepsa*
Poremećaji krvi i limfnog sustava Često Manje često Rijetko Vrlo rijetko	Leukopenija/sniženje broja bijelih krvnih stanica/neutropenija, eozinofilija, leukocitoza Agranulocitoza Anemija Trombocitopenija, trombocitemija
Endokrini poremećaji Nepoznato	Pseudofeokromocitom*
Poremećaji imunološkog sustava Nepoznato	Angioedem*, leukocitoklastični vaskulitis*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) *
Poremećaji metabolizma i prehrane Često Rijetko Vrlo rijetko	Porast tjelesne mase Šećerna bolest, poremećena tolerancija glukoze, pretilost* Hiperosmolarna koma, ketoacidoza, teška hiperglikemija, hipertrigliceridemija, hiperkolesterolemija
Psihijatrijski poremećaji Često Manje često Rijetko	Disartrijsa Disfemija Agitacija, nemir
Poremećaji živčanog sustava Vrlo često Često	Omamljenost/sedacija, omaglica Napadaji/konvulzije/miokloni trzaji, ekstrapiramidalni

Manje često Rijetko Vrlo rijetko Nepoznato	simptomi, akatizija, tremor, rigiditet, glavobolja Neuroleptički maligni sindrom (NMS) Konfuzija, delirij Tardivna diskinezija, opsesivno-kompulzivni simptomi Kolinergični sindrom (nakon naglog ustezanja)*, promjene na EEG-u*, pleurotonus*, sindrom nemirnih nogu*
Poremećaji oka Često:	Zamagljen vid
Srčani poremećaji Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Nepoznato	Tahikardija Promjene na EKG-u Cirkulatorni kolaps, aritmije, miokarditis, perikarditis/perikardijalni izljev Kardiomiopatija, srčani arest Infarkt miokarda koji može biti smrtonosan*, bolovi u prsnoj koži/angina pectoris*, fibrilacija atrija*, palpitacije*, inkompeticija mitralnog zaliska povezana s kardiomiopatijom uslijed primjene klorzapina*
Krvožilni poremećaji Često Rijetko Nepoznato	Sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija Tromboembolija Hipotenzija*, venska tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja Rijetko Vrlo rijetko Nepoznato	Aspiracija hrane, pneumonija i infekcija donjih dišnih puteva koja može biti smrtonosna, apneja u snu* Respiratorna depresija/arrest Pleuralni izljev *, Kongestija nosa*
Poremećaji probavnog sustava Vrlo često Često Rijetko Vrlo rijetko Nepoznato	Konstipacija, hipersalivacija Mučnina, povraćanje, anoreksija, suha usta Disfagija Opstrukcija crijeva/paralitički ileus/fekalna impakcija, povećanje paratiroidnih žlijezda, <i>Megakolon*</i> **, <i>infarkt/ishemija crijeva***</i> , <i>nekroza crijeva*</i> **, <i>ulkus crijeva***</i> i perforacija crijeva***, proljev*, nelagoda u abdomenu/žgaravica/disepsija*, kolitis*, apendicitis*, **, ***
Poremećaji jetre i žuči Često Rijetko Vrlo rijetko Nepoznato	Povećanje vrijednosti jetrenih enzima Hepatitis, kolestatska žutica, pankreatitis Fulminantna nekroza jetre Steatoza jetre*, nekroza jetre*, hepatotoksičnost*, fibroza jetre*, ciroza jetre*, poremećaji jetre uključujući događaje koji mogu dovesti do po život opasne situacije kao što je oštećenje jetre (jetreno, kolestatsko ili miješano), fatalno zatajenje jetre i transplantacija jetre*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva Vrlo rijetko Nepoznato	Kožne reakcije Poremećaji pigmentacije*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva Nepoznato	Rabdomioliza, * mišićna slabost*, mišićni spazmi*, bol u mišićima*, sistemski lupus eritematosus*

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Hematološka zloćudna bolest
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	Urinarna inkontinencija, urinarna retencija
Vrlo rijetko	Tubulointersticijski nefritis
Nepoznato	Zatajenje bubrega*, noćna enureza*
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Vrlo rijetko	Prijapizam
Nepoznato	Retrogradna ejakulacija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Benigna hipertermija, poremećaji u znojenju/regulaciji temperature, vrućica, umor
Vrlo rijetko	Iznenadna neobjašnjiva smrt
Nepoznato:	Poliserozitis*
Pretrage	
Rijetko	Povišenje CPK
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	
Nepoznato	Neonatalni sindrom ustezanja (vidjeti dio 4.6.)
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često:	Padovi (povezani s napadajima izazvanim klozapinom, somnolencijom, posturalnom hipotenzijom motornom i senzornom nestabilnošću) *

* Nuspojave izvedene iz iskustava nakon stavljanja lijeka u promet putem spontanih izvješća i slučajeva iz literature

** Ove nuspojave su ponekad imale smrtni ishod

***Uključujući perforirani apendicitis

Uočene su vrlo rijetke pojave ventrikularne tahikardije i produljenja QT intervala koje bi mogle biti povezane s *torsades de pointes*, iako uzročno-posljedična veza s primjenom ovog lijeka nije nedvojbeno potvrđena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

U slučajevima akutnog namjernog ili nenamjernog predoziranja klozapinom, za koje postoje informacije o ishodu, smrtnost se za sada kreće oko 12%. Većina fatalnih događaja bila je povezana sa zatajenjem srca ili upalom pluća zbog aspiracije, a nastali su s dozama većim od 2 000 mg. Postoje izvješća o bolesnicima, koji su se oporavili nakon prekomjerne doze veće od 10 000 mg. Međutim, u nekoliko odraslih osoba, prvenstveno onih koji prethodno nisu bili izloženi klozapinu, uzimanje niske doze od samo 400 mg dovelo je do po život opasnog komatoznog stanja, a u jednom slučaju i do smrti. U mlađe djece uzimanje 50 mg do 200 mg rezultiralo je jakim sedacijom ili komom bez smrtnog ishoda.

Znakovi i simptomi

Pospanost, letargija, arefleksija, koma, konfuzija, halucinacije, agitacija, delirij, ekstrapiramidalni simptomi, hiperrefleksija, konvulzije, hipersalivacija, midrijaza, zamućeni

vid, termolabilnost, hipotenzija, kolaps, tahikardija, srčane aritmije, upala pluća uslijed aspiracije, dispneja, respiratorna depresija ili zatajenje.

Liječenje

Za klopabin ne postoje specifični antidoti.

Ispiranje želuca i/ili primjena aktivnog ugljena unutar prvih 6 sati nakon uzimanja lijeka. Nije vjerojatno da će peritonejska dijaliza i hemodijaliza imati učinak. Simptomatska terapija uz kontinuirani nadzor rada srca i disanja, praćenje elektrolita i acidobazne ravnoteže. Treba izbjegavati primjenu adrenalina u liječenju hipotenzije zbog mogućnosti obrnutog učinka adrenalina na krvni tlak.

Potreban je pažljiv nadzor tijekom najmanje 5 dana zbog mogućih kasnih reakcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici; Diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini (ATK oznaka: N05AH02)

Mehanizam djelovanja

Pokazalo se da je klopabin antipsihotik različit od klasičnih antipsihotika. U farmakološkim pokusima ova djelatna tvar ne izaziva katalepsiju i ne inhibira stereotipno ponašanje izazvano apomorfinom ili amfetaminom. Ima samo slabo blokirajuće djelovanje na receptore dopamina D₁, D₂, D₃ i D₅, ali pokazuje visok afinitet vezivanja za D₄ receptor.

Farmakodinamički učinci

Klopabin izražava snažne anti- α -adrenergičke, antikolinergičke, antihistaminske i, na podražajne reakcije, inhibirajuće učinke. Također je ustanovljeno da posjeduje antiserotoninska svojstva.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički, klopabin izaziva brzu i izraženu sedaciju i jake antipsihotične učinke u bolesnika sa shizofrenijom, koja je rezistentna na druge lijekove. U takvim slučajevima klopabin je pokazao povoljan učinak na pozitivne i negativne simptome shizofrenije u kratkotrajnim ispitivanjima. U kliničkom ispitivanju otvorenog tipa na 319 bolesnika rezistentnih na liječenje tijekom 12 mjeseci, klinički značajno poboljšanje opaženo je u oko 37% bolesnika unutar prvog tjedna liječenja i u oko 44% bolesnika koji su nastavili liječenje do 12 mjeseci. Poboljšanje je definirano kao približno 20% smanjenje vrijednosti rezultata na Kratkoj psihijatrijskoj skali procjene (engl. *Brief Psychiatric rating Scale Score*) u odnosu na početak. Osim toga, opisano je poboljšanje u nekim vidovima kognitivne disfunkcije.

U usporedbi s klasičnim antipsihoticima, klopabin uzrokuje manje ekstrapiramidnih nuspojava kao što su akutna distonija, parkinsonizmu slične nuspojave i akatizija. Suprotno od klasičnih antipsihotika, klopabin uzrokuje mali ili nikakav porast lučenja prolaktina, pa se na taj način izbjegavaju nuspojave kao što su ginekomastija, amenoreja, galaktoreja i impotencija.

Ozbiljne moguće nuspojave tijekom liječenja klopabinom su granulocitopenija i agranulocitoza s procijenjenom učestalosti od 3% odnosno 0,7%. S obzirom na taj rizik, primjenu klopapina treba ograničiti na bolesnike koji su rezistentni na drugo liječenje i bolesnike s psihozom kod Parkinsonove bolesti kod kojih standardna terapija nije imala učinka (vidjeti dio 4.1.), te one bolesnike u kojih su moguće redovite hematološke kontrole (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija klopazina primijenjenog kroz usta je 90% do 95%; hrana ne utječe na brzinu niti na stupanj apsorpcije.

Klozapin se umjereno metabolizira prvim prolaskom kroz jetru, što rezultira apsolutnom biološkom raspoloživošću od 50 do 60%.

Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže, kada se daje dvaput na dan, vršne koncentracije u krvi postižu se u prosjeku za 2,1 sat (raspon: 0,4-4,2 h), a volumen distribucije iznosi 1,6 L/kg. Oko 95% klopazina se veže na proteine plazme.

Biotransformacija

Klozapin se gotovo u potpunosti metabolizira prije izlučivanja putem CYP1A2 i CYP3A4, te u određenoj mjeri putem CYP2C19 i CYP2D6. Od glavnih metabolita samo je jedan aktivan, i to desmetil metabolit. Farmakološko djelovanje slično je onom klopazina, ali znatno slabije i kraće.

Eliminacija

Klozapin se izlučuje u dvije faze, uz prosječno poluvrijeme eliminacije od 12 sati (raspon: 6-26 h). Nakon pojedinačne doze od 75 mg srednja vrijednost poluvremena eliminacije bila je 7,9 sati; ona se povisila na 14,2 sata kada je stanje ravnoteže bilo postignuto primjenom dnevnih doza od 75 mg kroz najmanje 7 dana. Nepromijenjeni lijek u urinu i fecesu nalazi se samo u tragovima. Oko 50% primijenjene doze izluči se u obliku metabolita urinom, a 30% fecesom.

Linearnost/nelinearnost

Povećanja doze od 37,5 mg na 75 mg i 150 mg davanjem dvaput na dan rezultirala su u stanju dinamičke ravnoteže linearnim, o dozi ovisnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) u plazmi, kao i proporcionalnim povećanjem vršnih i minimalnih koncentracija u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti (vidjeti dio 4.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat
talk
povidon
kukuruzni škrob

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Klozapin Alpha-Medical 25 mg tablete: 50 (5x10), tableta u PVC/Al blisteru.

Klozapin Alpha-Medical 100 mg tablete: 50 (5x10) tableta u PVC/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.

Dragutina Golika 36

10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Klozapin Alpha-Medical 25 mg tablete: HR-H-383928355

Klozapin Alpha-Medical 100 mg tablete: HR-H-659500131

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Klozapin Alpha-Medical 25 mg tablete

Datum prvog odobrenja: 28.09.2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.10.2019.

Klozapin Alpha-Medical 100 mg tablete

Datum prvog odobrenja: 27.02.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. siječnja 2026.