

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Klozapin može izazvati agranulocitozu. Primjenu treba ograničiti na bolesnike:

- sa shizofrenijom koji ne reagiraju ili ne podnose liječenje antipsihoticima, ili s psihozom kod Parkinsonove bolesti kada su se druge strategije liječenja pokazale neuspješnim (vidjeti dio 4.1),
- koji su u početku imali normalne nalaze leukocita (broj bijelih krvnih stanica  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) i apsolutni broj neutrofila  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), i
- u kojih je moguća redovna kontrola broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila kako slijedi: jedanput tjedno tijekom prvih 18 tjedana liječenja, a zatim najmanje jednom svaka 4 tjedna tijekom liječenja. Kontrola se mora nastaviti za vrijeme trajanja liječenja te 4 tjedna nakon potpunog prekida liječenja klozapinom (vidjeti dio 4.4).

Liječnici koji propisuju lijek moraju u potpunosti slijediti sigurnosne mjere. Prilikom svakog posjeta bolesnika koji prima klozapin treba podsjetiti da se odmah obrate svom liječniku ako se počne razvijati bilo kakva infekcija. Osobita pozornost mora se obratiti na simptome nalik gripi kao što su vrućica ili grlobolja te druge znakove infekcije, što može ukazivati na neutropeniju (vidjeti dio 4.4).

Klozapin se mora izdavati pod strogim medicinskim nadzorom u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dio 4.4).

### Miokarditis

Klozapin je povezan s povećanim rizikom od miokarditisa koji se u rijetkim slučajevima pokazao fatalnim. Povećani rizik od miokarditisa je najveći tijekom prva 2 mjeseca liječenja. Rijetko su prijavljeni fatalni slučajevi kardiomiopatije (vidjeti dio 4.4).

Na miokarditis ili kardiomiopatiju treba posumnjati u bolesnika koji imaju perzistentnu tahikardiju u stanju mirovanja, osobito u prva dva mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima i druge znakove i simptome zatajenja srca (npr. neobjašnjiv umor, dispneju, tahipneju) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4).

Ako se sumnja na miokarditis ili kardiomiopatiju, liječenje klozapinom treba odmah prekinuti, a bolesnika treba odmah uputiti kardiologu (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici kod kojih se razvije miokarditis ili kardiomiopatija izazvana klozapinom ne smiju se ponovno liječiti klozapinom (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

## 1. NAZIV LIJEKA

Klozapin Accord 25 mg tablete  
Klozapin Accord 100 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

25 mg: Svaka tableta sadrži 25 mg klozapina.  
100 mg: Svaka tableta sadrži 100 mg klozapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza:

25 mg: Svaka tableta sadrži 46 mg laktoze.  
100 mg: Svaka tableta sadrži 182 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta

25 mg: Blijedožute do žute, okrugle, neobložene tablete promjera od oko 6,0 mm, na jednoj strani tablete s utisnutim oznakama „FC“ i „1“ sa svake strane razdjelne crte i bez oznake na drugoj strani tablete.

100 mg: Blijedožute do žute, okrugle, neobložene tablete promjera od oko 10,0 mm, na jednoj strani tablete s utisnutim oznakama „FC“ i „3“ sa svake strane razdjelne crte i bez oznake na drugoj strani tablete.

25mg: Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

100mg: Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1 Terapijske indikacije**

##### Shizofrenija rezistentna na terapiju

Klozapin je indiciran u bolesnika sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju i bolesnika sa shizofrenijom koji imaju teške neizlječive neurološke nuspojave na druge antipsihotičke lijekove, uključujući atipične antipsihotike.

Terapijska rezistencija definira se kao izostanak zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja unatoč primjeni odgovarajućih doza najmanje dvaju različitih antipsihotičkih lijekova, uključujući jedan atipični antipsihotički lijek, a propisani u odgovarajućem trajanju.

##### Psihoza kod Parkinsonove bolesti

Klozapin je također indiciran i za psihotične poremećaje koji se javljaju kod Parkinsonove bolesti, u slučajevima gdje standardna terapija nije bila uspješna.

#### **4.2 Doziranje i način primjene**

##### Doziranje

Doza se mora individualno prilagoditi. Za svakog bolesnika treba koristiti najnižu učinkovitu dozu. Za doze koje nisu moguće/praktične s ovom jačinom dostupne su druge jačine ovog lijeka. Potrebna je oprezna titracija i raspored doziranja s podijeljenim dozama kako bi se rizici od hipotenzije, napadaja i sedacije sveli na najmanju mjeru.

Uvođenje terapije klozapinom mora biti ograničeno na bolesnike koji imaju  $\geq 3500/\text{mm}^3$  bijelih krvnih stanica ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) i apsolutni broj neutrofila od  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) i unutar su standardiziranih normalnih granica.

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

### Prelazak s prethodne terapije antipsihoticima na klopazin

Općenito se preporučuje da se klopazin ne smije koristiti u kombinaciji s drugim antipsihoticima. Kada treba započeti liječenje klopazinom u bolesnika koji primaju oralne antipsihotike, preporučuje se prvo prekinuti primjenu drugog antipsihotika postupnim smanjivanjem doze.

Preporučuju se sljedeće doze:

### Bolesnici sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju

#### *Početak terapije*

12,5 mg jednom ili dvaput prvi dan, a zatim 25 mg jednom ili dvaput drugi dan. Ako je podnošljivost dobra, dnevna doza se može polako povećavati u koracima od 25 do 50 mg kako bi se postigla razina doze od 300 mg/dan unutar 2 do 3 tjedna. Nakon toga, dnevna doza se po potrebi može dalje povećavati u koracima od 50 do 100 mg u polutjednim ili, po mogućnosti, tjednim intervalima.

#### *Raspon terapijske doze*

U većine bolesnika učinkovitost antipsihotika može se očekivati s dozom od 200 do 450 mg/dan, podijeljenom u više doza. Ukupna dnevna doza može se podijeliti nejednako, tako da se veći dio uzima prije spavanja.

#### *Maksimalna doza*

Za postizanje potpune terapijske koristi manji broj bolesnika može zahtijevati veće doze, pa se u tom slučaju dopuštaju doze do 900 mg/dan uz razumno postupno povećanje (koje ne prelazi 100 mg). Međutim, pri dozama većim od 450 mg/dan mora se uzeti u obzir povećana mogućnost nuspojava (osobito napadaja).

#### *Doza održavanja*

Nakon postizanja maksimalne terapijske koristi, u mnogih se bolesnika učinak može uspješno održavati na nižim dozama. Stoga se preporučuje pažljiva titracija doze na nižu. Liječenje je potrebno održavati tijekom najmanje 6 mjeseci. Ako dnevna doza ne prelazi 200 mg, može se primjenjivati jedanput navečer.

#### *Prekid terapije*

U slučaju planiranog završetka liječenja klopazinom preporučuje se postupno smanjenje doze tijekom razdoblja od 1 do 2 tjedna. Ako je potreban nagli prekid, bolesnika treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave reakcija ustezanja (vidjeti dio 4.4).

#### *Ponovno započinjanje terapije*

U bolesnika u kojih je prošlo više od 2 dana od zadnje doze klopazina liječenje je potrebno ponovno započeti s 12,5 mg jednom ili dvaput prvog dana. Ako se ta doza dobro podnosi, moguće je titrirati dozu do terapijske razine brže od inače preporučenog titriranje za početak liječenja. Međutim, svakom bolesniku koji je prethodno imao respiratorni ili srčani zastoj s početnim doziranjem (vidjeti dio 4.4), ali ga je zatim bilo moguće uspješno titrirati do terapijske doze, ponovnu titracija treba provoditi uz krajnji oprez.

### Psihotični poremećaji koji se javljaju kod Parkinsonove bolesti, u slučajevima gdje standardna terapija nije bila uspješna

#### *Početak terapije*

Početna doza ne smije prelaziti 12,5 mg/dan i treba se uzimati navečer. Naredna povećanja doze moraju biti u koracima od 12,5 mg, s maksimalno dva povećanja tjedno do maksimalno 50 mg, što je doza koja se može postići tek na kraju drugog tjedna. Preporučljivo je da se ukupna dnevna doza uzima odjednom navečer.

#### *Raspon terapijske doze*

Srednja učinkovita doza obično se kreće od 25 do 37,5 mg/dan. U slučaju da se ne postigne zadovoljavajući terapijski odgovor s dozom od 50 mg kroz tjedan dana, doza se može oprezno povećavati u koracima od 12,5 mg/tjedan.

#### *Maksimalna doza*

Doza od 50 mg/dan smije se premašiti samo u iznimnim slučajevima, a maksimalna doza od 100 mg/dan ne smije se nikada premašiti.

Povećanja doza treba ograničiti ili odgoditi u slučaju pojave ortostatske hipotenzije, prekomjerne sedacije ili konfuzije. Krvni tlak treba kontrolirati tijekom prvih tjedana liječenja.

#### *Doza održavanja*

Kada dođe do potpune remisije psihotičnih simptoma u trajanju od najmanje 2 tjedna, moguće je povećanje doza antiparkinsonika ako je isto indicirano na osnovu motoričkog stanja bolesnika. Ako ovaj pristup dovede do ponovnog vraćanja psihotičnih simptoma, doza klopapina može se povećavati u koracima od 12,5 mg/tjedan do maksimalno 100 mg/dan, što se uzima kao jedna ili dvije podijeljene doze (vidjeti iznad).

#### *Prekid terapije*

Preporučuje se postupno smanjenje doze u koracima od 12,5 mg tijekom najmanje jednog tjedna (poželjno dva tjedna).

Liječenje se mora odmah prekinuti u slučaju pojave neutropenije ili agranulocitoze (vidjeti dio 4.4). U tom slučaju od ključnog je značaja pažljiv psihijatrijski nadzor bolesnika jer se simptomima mogu vratiti vrlo brzo.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre moraju oprezno primati klopapin uz redovito praćenje testova funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nisu provedena pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost i djelotvornost klopapina 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 jednom prvog dana), uz naknadna postupna povećavanja doze ograničena na 25 mg/dan.

#### Način primjene

Klopapin se primjenjuje peroralno.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji se ne mogu podvrgavati redovitim krvnim pretragama.
- Toksična ili idiosinkratična granulocitopenija/agranulocitoza u anamnezi (uz izuzetak granulocitopenije/agranulocitoze zbog prethodne kemoterapije).
- Agranulocitoza izazvana klopapinom u anamnezi.

- Liječenje klopazinom ne smije se započeti istodobno s lijekovima za koje se zna da 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. Učestalost agranulocitoze i stopa smrtnosti u bolesnika kod kojih se razvila agranulocitoza značajno je pala nakon uvođenja praćenja broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila. Stoga su sljedeće mjere opreza obavezne i potrebno ih je provoditi u skladu sa službenim preporukama.

Zbog rizika povezanih s klopazinom, njegova je primjena ograničena na bolesnike u kojih je indicirana terapija navedena u dijelu 4.1 i

- koji su u početku imali normalne nalaze leukocita (broj bijelih krvnih stanica  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) i apsolutni broj neutrofila  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ), i
- u kojih je moguća redovita kontrola broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila jednom tjedno tijekom prvih 18 tjedana, a zatim najmanje jednom svaka 4 tjedna. Kontrola se mora nastaviti za vrijeme trajanja liječenja te 4 tjedna nakon potpunog prekida liječenja klopazinom.

Prije početka terapije klopazinom kod bolesnika treba obaviti krvne pretrage (vidjeti „agranulocitoza“) provjeriti anamnezu i napraviti fizikalni pregled. Bolesnici koji u anamnezi imaju srčanu bolest ili abnormalne srčane nalaze prilikom fizikalnog pregleda potrebno je uputiti specijalistu radi provođenja drugih pretraga koje mogu uključivati EKG. Bolesnika se smije liječiti samo ako koristi očito premašuju rizike (vidjeti dio 4.3). Liječnik treba razmotriti obavljanje EKG-a prije liječenja.

Liječnici koji propisuju lijek moraju u potpunosti slijediti sigurnosne mjere.

Prije početka liječenja, liječnici moraju utvrditi u skladu sa svojim najboljim saznanjima da bolesnik nije prethodno imao hematološku nuspojavu na klopazin koja je zahtijevala prekid liječenja. Recepti se ne smiju izdavati za razdoblja dulja od razdoblja između dviju krvnih pretraga.

Trenutačni prekid primjene lijeka Klopazin Accord obavezan je ako je broj bijelih krvnih stanica manji od  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) ili ako je apsolutni broj neutrofila manji od  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) u bilo kojem trenutku tijekom liječenja klopazinom. Bolesnici u kojih je primjena lijeka Klopazin Accord prekinuta zbog nedostatka bijelih krvnih stanica ili apsolutnog broja neutrofila ne smiju ponovno primati klopazin.

Prilikom svakog posjeta bolesnika koji prima klopazin treba podsjetiti da se odmah obrate svom liječniku ako se počne razvijati bilo kakva infekcija. Osobitu pozornost treba obratiti na simptome nalik gripi kao što su vrućica ili grlobolja te druge znakove infekcije, što može ukazivati na neutropeniju. Bolesnike i njihove skrbnike treba obavijestiti da, u slučaju pojave takvih simptoma, moraju odmah napraviti krvne pretrage. Liječnike koji propisuju lijek treba poticati na vođenje

evidencije o svim rezultatima krvnih pretraga bolesnika i poduzimanje mjera za sprječavanje da takvi bolesnici u budućnosti ponovno prime ovaj lijek.

Bolesnici s anamnezom primarnih poremećaja koštane srži smiju se liječiti ovim lijekom samo ako korist premašuje rizik. Takve bolesnike prije početka liječenja klopazinom treba pažljivo pregledati hematolog.

Bolesnici s niskim brojem bijelih krvnih stanica zbog benigne etničke neutropenije zahtijevaju posebnu pozornost i liječenje klopazinom smije se započeti samo uz suglasnost hematologa.

#### Kontrola broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila

Unutar 10 dana prije početka liječenja klopazinom mora se utvrditi broj bijelih krvnih stanica i napraviti diferencijalna krvna slika, kako bi se osiguralo da klopazin primaju samo bolesnici s normalnim brojem bijelih krvnih stanica i apsolutnim brojem neutrofila (broj bijelih krvnih stanica  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) i apsolutni broj neutrofila  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )). Nakon početka liječenja klopazinom broj bijelih krvnih stanica i apsolutni broj neutrofila mora se kontrolirati jedanput tjedno tijekom prvih 18 tjedana, a zatim najmanje jednom svaka četiri tjedna.

Kontrola se mora nastaviti za vrijeme trajanja liječenja te 4 tjedna nakon potpunog prekida liječenja klopazinom ili dok ne dođe do hematološkog oporavka (vidjeti „Nizak broj bijelih krvnih stanica/apsolutni broj neutrofila“ u nastavku). Prilikom svakog posjeta bolesnika treba podsjetiti da se odmah obrati svom liječniku u slučaju pojave bilo kakve infekcije, vrućice, grlobolje ili drugih simptoma nalik gripi. Ako se pojave simptomi ili znakovi infekcije, potrebno je odmah utvrditi broj bijelih krvnih stanica i napraviti diferencijalnu krvnu sliku.

#### Nizak broj bijelih krvnih stanica/apsolutni broj neutrofila

Ako tijekom terapije klopazinom broj bijelih krvnih stanica padne između  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) i  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ili apsolutni broj neutrofila padne između  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) i  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), hematološke pretrage moraju se obavljati najmanje dvaput tjedno dok se broj bijelih krvnih stanica i apsolutni broj neutrofila u bolesnika ne stabilizira unutar raspona od  $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ), odnosno  $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), ili više.

Trenutačni prekid primjene lijeka Klopazin Accord obavezan je ako je broj bijelih krvnih stanica manji od  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ili ako je apsolutni broj neutrofila manji od  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) tijekom liječenja klopazinom. Broj bijelih krvnih stanica i diferencijalnu krvnu sliku potrebno je zatim određivati svakodnevno, a bolesnike treba pažljivo pratiti u pogledu simptoma nalik gripi ili drugih simptoma koji ukazuju na infekciju.

Preporučuje se potvrda hematoloških vrijednosti provođenjem dva mjerenja broja krvnih stanica dva uzastopna dana; međutim, primjenu klopazina treba prekinuti nakon prvog mjerenja broja krvnih stanica.

Nakon prekida primjene klopazina potrebno je obavljati hematološke pretrage dok se ne postigne hematološki oporavak.

**Tablica 1**

Broj krvnih stanica		Potrebna mjera
Leukociti/ $\text{mm}^3$ (/l)	Apsolutni broj neutrofila/ $\text{mm}^3$ (/l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Nastavak liječenja klopazinom
Između $\geq 3000$ i $< 3500$ ( $\geq 3,0 \times 10^9$ i $< 3,5 \times 10^9$ )	Između $\geq 1500$ i $< 2000$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ i $< 2,0 \times 10^9$ )	Nastavak liječenja klopazinom, uzimanje uzorka krvi dvaput tjedno dok se broj stabilizira ili poveća
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Trenutačni prekid liječenja klopazinom, uzimanje uzorka krvi svakodnevno dok se hematološki poremećaj ne riješi,

		praćenje u pogledu infekcije. Bolesnika ne izlagati ponovno lijeku.
--	--	---

**Ako je primjena klopazina prekinuta, a pad broja bijelih krvnih stanica se nastavlja ispod 2000/mm<sup>3</sup> (2,0x10<sup>9</sup>/l) ili apsolutni broj neutrofila pada ispod 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l), zbrinjavanje ovog stanja mora biti pod nadzorom iskusnog hematologa.**

#### Prekid terapije iz hematoloških razloga

Bolesnici u kojih je primjena lijeka Klozapin Accord prekinuta zbog nedostatka bijelih krvnih stanica ili apsolutnog broja neutrofila (vidjeti iznad) ne smiju ponovno primati klozapin.

Liječnike koji propisuju lijek treba poticati na vođenje evidencije o svim rezultatima krvnih pretraga bolesnika i poduzimanje mjera za sprječavanje da takav bolesnik u budućnosti ne bi slučajno ponovno primio ovaj lijek.

#### Prekid terapije iz drugih razloga

Kod bolesnika koji su primali klozapin dulje od 18 tjedana i privremeno prekinuli liječenje dulje od 3 dana, ali kraće od 4 tjedna potrebno je kontrolirati broj bijelih krvnih stanica i apsolutni broj neutrofila tjedno tijekom narednih 6 tjedana. Ako se ne jave hematološki poremećaji, može se preći na kontrole u intervalima koji nisu dulji od 4 tjedna. Ako je liječenje privremeno prekinuto tijekom 4 tjedna ili dulje, potrebne su kontrole tijekom narednih 18 tjedana liječenja, a titriranje doze treba ponovno obaviti (vidjeti dio 4.2).

#### Ostale mjere opreza

##### Ovaj lijek sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoza-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

##### Eozinofilija

U slučaju **eozinofilije** preporučuje se prekid liječenja klopazinom ako broj eozinofila pređe 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l); terapiju treba ponovno započeti tek kada broj eozinofila padne ispod 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l).

##### Trombocitopenija

U slučaju **trombocitopenije** preporučuje se prekid terapije klopazinom ako broj trombocita padne ispod 50000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

##### Kardiovaskularni poremećaji

**Ortostatska hipotenzija**, sa ili bez sinkope, može se javiti tijekom liječenja klopazinom. U rijetkim slučajevima kolaps može biti dubok i može biti popraćen srčanim i/ili respiratornim zastojeom. Takvi događaji su više vjerojatni pri istodobnoj primjeni benzodiazepina ili drugih psihotropnih lijekova (vidjeti dio 4.5) i tijekom početne titracije povezane s brзом eskalacijom doze; u vrlo rijetkim slučajevima mogu se javiti čak i nakon prve doze. Stoga je bolesnicima koji započinju liječenje klopazinom potreban pozoran liječnički nadzor. Kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću potrebno je pratiti krvni tlak u stojećem i ležećem položaju tijekom prvih tjedana terapije.

Analiza baze podataka o sigurnosti primjene ukazuje da je primjena klopazina povezana s povećanim rizikom od **miokarditisa** osobito, ali ne isključivo, tijekom prva dva mjeseca liječenja. Neki slučajevi miokarditisa bili su fatalni. **Perikarditis/perikardijalni izljev i kardiomiopatiji** također su prijavljeni kod primjene klopazina; ta su izvješća također uključivala smrtnе ishode.

Na miokarditis ili kardiomiopatiju treba posumnjati u bolesnika koji imaju perzistentnu tahikardiju u stanju mirovanja, osobito u prva dva mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima i druge znakove i simptome zatajenja srca (npr. neobjašnjiv umor, dispneju, tahipneju) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda. Drugi simptomi koji mogu biti prisutni pored gore navedenog uključuju

simptome nalik gripi. Ako se sumnja na miokarditis ili kardiomiopatiju, liječenje klozapinom treba odmah prekinuti, a bolesnika treba odmah uputiti kardiologu.

U bolesnika kojima je dijagnosticirana kardiomiopatija za vrijeme liječenja klozapinom postoji mogućnost razvoja regurgitacije mitralne valvule. Regurgitacija mitralne valvule prijavljena je u slučajevima kardiomiopatije povezane s liječenjem klozapinom. U navedenim prijavljenim slučajevima regurgitacije mitralne valvule radilo se o blagoj ili umjerenj mitralnoj regurgitaciji na dvodimenzionalnom ehokardiogramu (2DEcho) (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici s miokarditisom ili kardiomiopatijom izazvanom klozapinom ne smiju se ponovno liječiti klozapinom.

#### Infarkt miokarda

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi **infarkta miokarda**, uključujući fatalne slučajeve. U većini tih slučajeva bilo je teško procijeniti uzročnu vezu zbog postojeće ozbiljne srčane bolesti i mogućih drugih uzroka.

#### Produljenje QT intervala

Kao što je slučaj s drugim antipsihoticima, savjetuje se oprez u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili **produljenjem QT intervala** u obiteljskoj anamnezi.

Kao što je slučaj s drugim antipsihoticima, potreban je oprez kod propisivanja klozapina 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 na populaciji s demencijom uz neke atipične antipsihotike. Mehanizam tog povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećani rizik za druge antipsihotike ili u drugim populacijama bolesnika. Klozapin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za moždani udar.

#### Rizik od tromboembolije

Budući da klozapin može biti povezan s **tromboembolijom**, treba izbjegavati imobilizaciju bolesnika. Slučajevi venske tromboembolije (VTE) zabilježeni su s antipsihotičkim lijekovima. Budući da bolesnici koji se liječe antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za VTE, potrebno je identificirati sve moguće faktore rizika za VTE prije i tijekom liječenja klozapinom te poduzeti preventivne mjere.

#### Napadaji

Bolesnike koji u anamnezi imaju epilepsiju potrebno je pažljivo pratiti tijekom liječenja klozapinom jer su prijavljene konvulzije povezane s dozom. U tim slučajevima dozu treba smanjiti (vidjeti dio 4.2) te, po potrebi, započeti liječenje antikonvulzivima.

#### Antikolinergični učinci

Klozapin ima antikolinergično djelovanje, koje može izazvati nepoželjne nuspojave u cijelom organizmu. Potreban je pažljivi nadzor u bolesnika s **povećanom prostatom** i **glaukomom uskog kuta**. Vjerojatno zbog svojih antikolinergičnih svojstava, klozapin je povezan s različitim stupnjevima **poremećaja crijevne peristaltike**, koji se kreću od **konstipacije** do **crijevne opstrukcije**, **fekalne impakcije**, **paralitičkog ileusa**, **megakolona** i **infarkta crijeva/ishemije crijeva** (vidjeti dio 4.8). Ovi su poremećaji rijetko imali smrtni ishod. Posebna pažnja je potrebna u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove za koje je poznato da uzrokuju konstipaciju (osobito lijekove s antikolinergičnim svojstvima kao što su neki antipsihotici, antidepresivi i antiparkinsonici), i u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest debelog crijeva ili kirurški zahvat na donjem djelu abdomena, jer to može pogoršati stanje. Od ključne je važnosti prepoznati i aktivno liječiti konstipaciju.



### Vrućica

Tijekom liječenja klopazinom u bolesnika se može javiti prolazni **porast temperature** iznad 38°C, s najvišom učestalošću unutar prva 3 tjedna liječenja. Vrućica je općenito benigna. Ponekad može biti povezana s porastom ili padom broja bijelih krvnih stanica. Bolesnike s vrućicom potrebno je pažljivo pregledati kako bi se isključila mogućnost postojanja infekcije ili razvoja agranulocitoze. U slučaju visoke vrućice mora se uzeti u obzir mogućnost **neuroleptičnog malignog sindroma** (NMS). Ako se potvrdi dijagnoza NMS-a, primjena klopazina mora se odmah prekinuti i poduzeti odgovarajuće medicinske mjere.

### Padovi

Klopazin može izazvati napadaje, somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motoričku i senzornu nestabilnost, što može dovesti do padova i, posljedično, do prijeloma ili drugih ozljeda. U bolesnika s bolestima, poremećajima ili koji su na lijekovima koji mogu pogoršati ove učinke, obavite procjene rizika od pada prilikom uvođenja antipsihotičke terapije i rekurentno za bolesnike koji su na dugoročnoj antipsihotičkoj terapiji.

### Metaboličke promjene

Atipični antipsihotički lijekovi, uključujući klopazin, povezani su s metaboličkim promjenama koje mogu povećati kardiovaskularni/cerebrovaskularni rizik. Te metaboličke promjene mogu uključivati hiperglikemiju, dislipidemiju te povećanje tjelesne težine. Dok atipični antipsihotički lijekovi mogu izazvati neke metaboličke promjene, svaki lijek u ovoj skupini ima svoj specifični profil.

### *Hiperglikemija*

Poremećaj podnošenja glukoze i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti rijetko su prijavljivani tijekom liječenja klopazinom. Mehanizam ove moguće povezanosti još nije utvrđen. Slučajevi teške hiperglikemije s ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom prijavljeni su vrlo rijetko u bolesnika koji nisu imali hiperglikemiju u anamnezi, a neki od tih slučajeva bili su fatalni. Nakon što su podaci iz praćenja postali dostupni, prestanak primjene klopazina većinom je doveo do poboljšanja poremećaja podnošenja glukoze, a ponovna primjena klopazina dovela je do ponovne pojave problema. Bolesnike s utvrđenom dijagnozom šećerne bolesti koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima treba redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze.

Bolesnici s faktorima rizika za šećernu bolest (npr. pretilost, dijabetes u obiteljskoj anamnezi) koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima trebaju obaviti pretrage glukoze u krvi natašte na početku liječenja te periodički tijekom liječenja. Bolesnici u kojih se razviju simptomi hiperglikemije tijekom liječenja atipičnim antipsihoticima trebaju obaviti pretrage glukoze u krvi natašte. U nekim slučajevima hiperglikemija se povukla kada je prekinuta primjena atipičnih antipsihotika; međutim, neki bolesnici morali su nastaviti liječenje antidijabeticima unatoč prestanku uzimanja suspektnog lijeka. Prekid liječenja klopazinom treba razmotriti u bolesnika u kojih nije uspjela aktivna kontrola hiperglikemije.

### *Dislipidemija*

Nepoželjne promjene razine lipida primijećene su u bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući klopazin. U bolesnika koji koriste klopazin preporučuje se kliničko praćenje, uključujući početne te naknadne periodičke pretrage lipida.

### *Povećanje tjelesne težine*

Uz primjenu atipičnih antipsihotika primijećeno je povećanje tjelesne težine, uključujući klopazin. Preporučuje se kliničko praćenje tjelesne težine.

### Povratni („rebound“) učinak, učinak ustezanja

Prijavljene su reakcije ustezanja nakon naglog prestanka primjene klopazina te se stoga preporučuje postupni prekid primjene. Ako je potreban nagli prekid liječenja (npr. zbog leukopenije), bolesnika je potrebno pažljivo pratiti zbog ponovne pojave simptoma psihoze i simptoma povezanih s kolinergičnim povratnim učinkom kao što su obilno znojenje, glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev.

## Posebne populacije

### *Oštećenje funkcije jetre*

Bolesnici s postojećim stabilnim poremećajima jetre mogu primati klopazin, ali je potrebno obavljati redovite testove funkcije jetre. Testove funkcije jetre treba obavljati u bolesnika u kojih se tijekom liječenja klopazina jave simptomi moguće **disfunkcije jetre**, kao što su mučnina, povraćanje i/ili anoreksija. Ako je povišenje vrijednosti klinički značajno (više od 3 puta GGN) ili ako se pojave simptomi žutice, liječenje klopazinom mora se prekinuti. Liječenje se može nastaviti (vidjeti „Ponovno započinjanje terapije“ u dijelu 4.2) tek kada se rezultati testova funkcije jetre budu normalni. U takvim slučajevima, jetrenu funkciju potrebno je pažljivo pratiti nakon ponovnog uvođenja liječenja klopazinom.

### *Bolesnici u dobi od 60 i više godina*

U bolesnika u dobi od 60 i više godina preporučuje se započeti liječenje pri nižoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Kod liječenja klopazinom može se javiti ortostatska hipotenzija a prijavljeni su i slučajevi tahikardije, koja može biti trajna. Bolesnici u dobi od 60 i više godina, osobito oni s kompromitiranom srčanom funkcijom, mogu biti osjetljiviji na ove učinke.

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 da su starije osobe s demencijom liječene antipsihoticima izložene malom povećanju rizika od smrti u usporedbi s onima koji nisu liječeni. Nema dovoljno podataka za pouzdanu procjenu preciznog razmjera rizika, a uzrok povećanog rizika nije poznat.

Klopazin Accord nije odobren za liječenje poremećaja u ponašanju povezanih s demencijom.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Kontraindikacije kod istodobne primjene

Lijekovi za koje je poznato da imaju značajan potencijal za depresiju funkcije koštane srži ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Klopazin Accord (vidjeti dio 4.3).

Dugodjelujući depo antipsihotici (koji imaju mijelosupresivni potencijal) ne smiju se primjenjivati istodobno s lijekom Klopazin Accord jer se ne mogu brzo ukloniti iz organizma u situacijama kada to može biti potrebno, npr. kod neutropenije (vidjeti dio 4.3).

Alkohol se ne smije uzimati istodobno s klopazinom zbog mogućeg pojačavanja sedacije.

### Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Klopazin može pojačati centralne učinke depresora SŽS-a kao što su narkotici, antihistaminici i benzodiazepini. Poseban oprez savjetuje se kada se terapija klopazinom započinje u bolesnika koji primaju benzodiazepine ili druge psihotropne lijekove. Ti bolesnici mogu biti izloženi povećanom riziku od cirkulatornog kolapsa, koji u rijetkim slučajevima može biti dubok i može dovesti do srčanog i/ili respiratornog zastoja. Nije jasno može li se srčani ili respiratorni kolaps spriječiti prilagodbom doze.

Zbog mogućih aditivnih učinaka, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova s antikolinergičnim, hipotenzivnim ili respiratorno depresivnim učincima.

Zbog svojih anti-alfa-adrenergičnih svojstava klozapin može smanjiti učinak noradrenalina ili drugih predominantno alfa-adrenergičnih tvari na povišenje krvnog tlaka, kao i obrnuti stimulirajući učinak adrenalina.

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da inhibiraju djelovanje nekih izoenzima citokroma P450 može povećati razine klopazina te može biti potrebno smanjiti dozu klopazina radi sprječavanja nuspojava. To je važnije za inhibitore CYP 1A2 kao što je kofein (vidjeti u nastavku), perazin i selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina fluvoksamin. Neki od ostalih inhibitora ponovne pohrane serotonina kao što su fluoksetin, paroksetin te, u manjoj mjeri, sertalin, su inhibitori CYP 2D6 te je, kao posljedica toga, manja vjerojatnost za veće farmakokinetičke interakcije s klopazinom. Slično tome, nije vjerojatno da će doći do farmakokinetičkih interakcija s inhibitorima CYP 3A4 kao što su azolski antimikotici, cimetidin, eritromicin i inhibitori proteaze, iako su neke bile prijavljene. Hormonski kontraceptivi (uključujući kombinacije estrogena i progesterona ili samo progesteron) su inhibitori CYP 1A2, CYP 3A4 i CYP 2C19. Stoga pri započinjanju ili prekidu primjene hormonskih kontraceptiva može biti potrebna prilagodba doze klopazina ovisno o individualnim medicinskim potrebama. Budući da se koncentracija klopazina povećava unosom kofeina i snižava za skoro 50 % nakon 5-dnevnog razdoblja bez uzimanja kofeina, promjene doziranja klopazina mogu biti potrebne kod promjene navika vezanih za konzumaciju kofeina. U slučajevima iznenadnog prestanka pušenja, koncentracije klopazina u plazmi mogu se povećati, što može dovesti do povećanja nuspojava.

Prijavljeni su slučajevi interakcije između citaloprama i klopazina, što može povećati rizik od štetnih događaja povezanih s klopazinom. Priroda ove interakcije još nije u potpunosti razjašnjena.

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da induciraju enzime citokroma P450 može sniziti razine klopazina u plazmi, što dovodi do smanjenja učinkovitosti. Lijekovi za koje se zna da induciraju djelovanje enzima citokroma P450 i za koje su prijavljene interakcije s klopazinom uključuju, primjerice, karbamazepin (ne smije se koristiti istodobno s klopazinom zbog mijelosupresivnog potencijala), fenitoin i rifampicin. Poznati induktori CYP1A2, kao što je omeprazol, mogu dovesti do smanjenih razina klopazina. Mogućnost smanjenja djelotvornosti klopazina potrebno je uzeti u obzir kada se koristi u kombinaciji s ovim lijekovima.

#### Drugo

Istodobna primjena litija ili drugih lijekova koji djeluju na SŽS može povećati rizik od pojave neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).

Prijavljeni su rijetku, ali ozbiljni slučajevi napadaja, uključujući pojavu napadaja u bolesnika koji nemaju epilepsiju, kao i izolirani slučajevi delirija kada je klopazin primjenjivan istodobno s valproatnom kiselinom. Moguće je da su ovi učinci rezultat farmakodinamičke interakcije, čiji mehanizam još nije utvrđen.

Potreban je oprez kod bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji su inhibitori ili induktori izoenzima citokroma P450. Do sada nisu primijećene klinički značajne interakcije s tricikličkim antidepressivima, fenotiazinima i antiaritmicima tipa 1<sub>C</sub>, za koje je poznato da se vežu za P450 2D6.

Kao što je slučaj s drugim antipsihoticima, potreban je oprez kada se klopazin propisuje s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval ili izazivaju neravnotežu elektrolita.

U nastavku u Tablici 2 nalazi se prikaz interakcija lijekova za koje se vjeruje da su najvažnije kod primjene klopazinom. Popis nije potpun.

**Tablica 2:** Najčešće interakcije lijekova s klozapinom

Lijek	Interakcije	Komentari
Supresori koštane srži (npr. karbamazapin, kloramfenikol), sulfonamidi (npr. ko-trimoksazol), pirazolonski analgetici (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksični lijekovi i dugodjelujuće depo injekcije antipsihotika	Interakcija povećava rizik i/ili težinu supresije koštane srži.	Klozapin <b>se ne smije koristiti</b> istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da posjeduju potencijal za supresiju funkcije koštane srži (vidjeti dio 4.3).
Benzodiazepini	Istodobna primjena može povećati rizik od cirkulatornog kolapsa, što može dovesti srčanog i/ili respiratornog zastoja.	Iako se javlja rijetko, savjetuje se oprez kada se ovi lijekovi koriste zajedno. Izvješća ukazuju da je pojava respiratorne depresije i kolapsa vjerojatnija na početku liječenja ovom kombinacijom ili kada se klozapin dodaje na već postojeći režim liječenja benzodiazepinima.
Antikolinergici	Klozapin pojačava djelovanje ovih lijekova putem dodatnog antikolinergičnog djelovanja.	Promatrati bolesnike na antikolinergičke nuspojave, npr. konstipaciju, osobito kada se koristi kao pomoć pri kontroliranju hipersalivacije.
Antihipertenzivi	Klozapin može pojačati hipotenzivne učinke ovih lijekova putem svojih simpatomimetičkih antagonističkih učinaka.	Savjetuje se oprez ako se klozapin primjenjuje istodobno s antihipertenzivnim lijekovima. Bolesnike je potrebno upozoriti na rizik od hipotenzije, osobito tijekom razdoblja početne titracije doze.
Alkohol, inhibitori MAO, depresori SŽS-a, uključujući narkotike i benzodiazepine	Pojačani učinci na središnji živčani sustav. Dodatna depresija SŽS-a i ometanje kognitivnih i motoričkih funkcija kada se koristi u kombinaciji s ovim lijekovima.	Savjetuje se oprez ako se klozapin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji djeluju na SŽS. Upozorite bolesnike na moguće dodatne sedativne učinke i upozorite ih da ne upravljaju vozilima i strojevima.
Lijekovi s visokim afinitetom vezivanja na proteine (npr. varfarin i digoksin)	Klozapin može izazvati povećanje koncentracije ovih lijekova u plazmi zbog odvajanja od proteina plazme.	Bolesnike je potrebno pratiti na pojavu nuspojava povezanih s ovim lijekovima te, po potrebi, prilagoditi dozu lijekova koji se vezuju na proteine.
Fenitoin	Dodavanje fenitoina režimu klozapina može izazvati smanjenje koncentracija klozapina u plazmi.	Ako je primjena fenitoina nužna, bolesnika treba pažljivo pratiti na pogoršanje ili ponovnu pojavu psihotičkih simptoma.
Litij	Istodobna primjena može povećati rizik od pojave neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).	Pratiti pojavu znakova i simptoma NMS-a.
Lijekovi koji induciraju CYP1A2 (npr. omeprazol)	Istodobna primjena može sniziti razine klozapina	Treba uzeti u obzir potencijalno smanjenu učinkovitost klozapina.

Lijekovi koji inhibiraju CYP1A2 npr. fluvoksamin, kofein, ciprofloksacin, perazin ili hormonski kontraceptivi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Istodobna primjena može povećati razine klopapina	Potencijalno povećanje nuspojava. Oprez je također potreban pri prekidanju istodobne primjene lijekova koji inhibiraju CYP1A2 ili CYP3A4, jer mogu dovesti do smanjenja razina klopapina.  Učinak inhibicije CYP2C19 može biti minimalan.
---	---	---

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni klinički podaci o primjeni klopapina u trudnoći. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravne ni neizravne štetne učinke u pogledu trudnoće, embriofetalnog razvoja, poroda ili postnatalnog razvoja (vidjeti dio 5.3). Potreban je oprez kada se propisuje trudnicama.

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući klopapin) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće prisutan je rizik od pojave nuspojava uključujući ekstrapiramidne simptome i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati po težini i trajanju nakon poroda. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonijske, hipotonijske, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Stoga je novorođenčad potrebno pazljivo pratiti.

##### Dojenje

Ispitivanja na životinjama ukazuju da se klopapin izlučuje u majčinom mlijeku i da ima učinak na dojenje; stoga majke koje primaju klopapin ne smiju dojiti.

##### Plodnost

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

##### Žene u reproduktivnoj dobi

Povratak normalne menstruacije može nastati kao rezultat prelaska s drugih antipsihotika na klopapin. Stoga žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti adekvatne kontracepcijske mjere.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog sposobnosti klopapina da izaziva sedaciju i snižava prag napadaja, potrebno je izbjegavati aktivnosti poput upravljanja vozilima ili strojevima, osobito u prvim tjednima liječenja.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava klopapina uglavnom se može predvidjeti na osnovu njegovih farmakoloških svojstava. Važna iznimka je njegova sklonost izazivanju agranulocitoze (vidjeti dio 4.4). Zbog tog rizika njegova je primjena ograničena na liječenje shizofrenije rezistentne na terapiju i psihoze kod Parkinsonove bolesti u slučajevima kada je standardno liječenje neuspješno. Dok je praćenje krvnih testova neophodni dio skrbi za bolesnike koji primaju klopapin, liječnik treba biti upoznat s drugim rijetkim, ali ozbiljnim nuspojavama, koje se mogu rano dijagnosticirati samo pozornim promatranjem i ispitivanjem bolesnika kako bi se spriječio morbiditet i mortalitet.

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

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

#### Krv i limfni sustav

Razvoj granulocitopenije i agranulocitoze predstavlja rizik svojstven liječenju klopazinom. Premda je u pravilu bila reverzibilna nakon prekida liječenja, agranulocitoza može dovesti do sepse i biti fatalna. Zbog toga što je potreban trenutačni prekid liječenja kako bi se spriječio razvoj agranulocitoze opasne po život, obavezno je praćenje broja bijelih krvnih stanica (vidjeti dio 4.4). U Tablici 3 nalazi se sažetak procjene učestalosti agranulocitoze za svako razdoblje liječenja klopazinom.

**Tablica 3:** Procjena učestalosti agranulocitoze<sup>1</sup>

Razdoblje liječenja	Učestalost agranulocitoze na 100 000 osoba-tjedana <sup>2</sup> promatranja
0. - 18. tjedan	32,0
19. - 52. tjedan	2,3
53. tjedan i dulje	1,8

<sup>1</sup> Iz doživotnog registra UK Clozapine Patient Monitoring Service, iskustva od 1989. do 2001.

<sup>2</sup> Osoba-vrijeme je zbroj pojedinačnih jedinica vremena u kojem su bolesnici iz registra bili izloženi klopzinu prije pojave agranulocitoze. Primjerice, 100 000 osoba-tjedana mogu biti opaženi u 1000 bolesnika koji su u registru bili 100 tjedana ( $100 \cdot 1000 = 100\,000$ ) ili u 200 bolesnika koji su u registru bili 500 tjedana ( $200 \cdot 500 = 100\,000$ ) prije pojave agranulocitoze.

Kumulativna učestalost agranulocitoze prema iskustvu iz doživotnog registra UK Clozapine Patient Monitoring Service (0-11,6 godina od 1989. do 2001.) iznosi 0,78 %. Većina slučajeva (približno 70 %) javlja se unutar prvih 18 tjedana liječenja.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Poremećaj podnošenja glukoze i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti rijetko su prijavljivani tijekom liječenja klopazinom. U vrlo rijetkim slučajevima u bolesnika liječenih klopazinom bez prethodne hiperglikemije u anamnezi prijavljena je teška hiperglikemija, koja je ponekad dovela do ketoacidoze/hiperosmolarne kome. Razine glukoze vratile su se u normalu kod većine bolesnika nakon prekida primjene klopazina, a u nekoliko slučajeva hiperglikemija se vratila nakon ponovnog početka liječenja. Premda je većina bolesnika imala faktore rizike za šećernu bolest koja nije ovisna o inzulinu, hiperglikemija je također bila zabilježena u bolesnika kod kojih nisu bili poznati faktori rizika (vidjeti dio 4.4).

#### Poremećaji živčanog sustava

Vrlo česte zabilježene nuspojave uključuju omamljenost/sedaciju i omaglicu.

Klopazin može izazvati promjene na EEG-u, uključujući pojavu „šiljak-val“ kompleksa. Snižava prag napadaja ovisno o dozi i može izazvati miokloničke trzaje i generalizirane napadaje. Vjerojatnije je da će se ovi simptomi javiti uz nagla povećanja doze u bolesnika s postojećom epilepsijom. U tim slučajevima dozu treba smanjiti te, po potrebi, započeti liječenje antikonvulzivima. Karbamazepin treba izbjegavati zbog njegovog potencijala da izaziva depresiju funkcije koštane srži te, uz drugi antikonvulziv treba uzeti u obzir mogućnost farmakokinetičkih interakcija. U rijetkim slučajevima u bolesnika liječenih klopazinom može se javiti delirij.

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

#### Srčani poremećaji

Mogu se pojaviti tahikardija i posturalna hipotenzija sa ili bez sinkope, osobito u početnim tjednima liječenja. Na prevalenciju i težinu hipotenzije utječe brzina i jačina titracije. Kod primjene klopapina zabilježen je cirkulatorni kolaps kao posljedica duboke hipotenzije, osobito u vezi s agresivnom titracijom, s mogućim ozbiljnim posljedicama kao što su srčani ili plućni zastoj.

Kod manjeg broja bolesnika liječenih klopapinom zabilježene su promjene na EKG-u slične promjenama primijećenim kod drugih antipsihotika, uključujući depresiju S-T segmenta i izravnavanje ili inverziju T valova, što se vratilo u normalu nakon prekida primjene klopapina. Nije jasan klinički značaj ovih promjena. Međutim, takve su abnormalnosti primijećene u bolesnika s miokarditisom, pa ih stoga treba uzeti u obzir.

Prijavljeni su izolirani slučajevi srčanih aritmija, perikarditisa/perikardijalnog izljeva i miokarditisa, od kojih su neki bili fatalni. Većina slučajeva miokarditisa javila se unutar 2 mjeseca od početka terapije klopapinom. Kardiomiopatija se uglavnom javljala kasnije tijekom liječenja.

Eozinofilija je bila prijavljena istovremeno s nekim slučajevima miokarditisa (približno 14 %) i perikarditisa/perikardijalnog izljeva; međutim, nije poznato je li eozinofilija pouzdan faktor prognoze karditisa.

Znakovi i simptomi miokarditisa ili kardiomiopatije uključuju perzistentnu tahikardiju u stanju mirovanja, palpitacije, aritmije, bol u prsima i druge znakove i simptome zatajenja srca (npr. neobjašnjiv umor, dispneju, tahipneju) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda. Drugi simptomi koji mogu biti prisutni pored gore navedenog uključuju simptome nalik gripi.

Poznata je pojava iznenadnih, neobjašnjivih smrtnih slučajeva među psihijatrijskim bolesnicima koji primaju uobičajene antipsihotičke lijekove, ali također i među neliječenim psihijatrijskim bolesnicima. Takvi iznenadni smrtni slučajevi prijavljeni su vrlo rijetko u bolesnika koji su primali klopapin.

#### Krvožilni poremećaji

Prijavljeni su rijetki slučajevi tromboembolije.

#### Dišni sustav

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

#### Probavni sustav

Konstipacija i hipersalivacija primijećeni su vrlo često, a mučnina i povraćanje često. Vrlo rijetko se može javiti ileus (vidjeti dio 4.4). Liječenje klopapinom rijetko može biti povezano s disfagijom. Aspiracija progutane hrane može se javiti u bolesnika s disfagijom ili kao posljedica akutnog predoziranja.

#### Poremećaji jetre i žuči

Mogu se javiti prolazna, asimptomatska povišenja jetrenih enzima, te rijetko, hepatitis i kolestatska žutica. Vrlo rijetko je prijavljena fulminantna nekroza jetre. Ako se razvije žutica, liječenje klopapinom treba prekinuti (vidjeti dio 4.4). U rijetkim je slučajevima prijavljen akutni pankreatitis.

#### Bubrežni poremećaji

Kod liječenja klopapinom prijavljeni su izolirani slučajevi akutnog intersticijskog nefritisa.

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi prijavizma.

### Opći poremećaji

Prijavljeni su slučajevi neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) u bolesnika koji su primali klozapin u obliku monoterapije ili u kombinaciji s litijem ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS.

Prijavljene su akutne reakcije ustezanja (vidjeti dio 4.4).

### Tablični popis nuspojava:

U nastavku u tablici (Tablica 4) sažete su nuspojave prikupljene iz spontanijh prijava i iz kliničkih ispitivanja.

**Tablica 4:** Procjena učestalosti nuspojava nastalih tijekom liječenja iz spontanijh prijava i kliničkih ispitivanja

Nuspojave su navedene prema učestalosti, uz primjenu sljedeće klasifikacije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nepoznato	sepsa*
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Često	leukopenija/sniženi leukociti/neutropenija, eozinofilija, leukocitoza
Manje često	agranulocitoza
Rijetko	anemija
Vrlo rijetko	trombocitopenija, trombocitemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Nepoznato	angioedem*, leukocitoklastični vaskulitis*, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Nepoznato	pseudofeokromocitom*
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	povećanje tjelesne težine
Rijetko	šećerna bolest, poremećaj podnošenja glukoze, pretilost*
Vrlo rijetko	hiperosmolarna koma, ketoacidoza, teška hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Često	dizartrija
Manje često	disfemija
Rijetko	agitacija, nemir
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Vrlo često	omaljenost/sedacija, omaglica
Često	napadaji/konvulzije/mioklonički trzaji, ekstrapiramidni simptomi, akatizija, tremor, rigiditet, glavobolja
Manje često	neuroleptički maligni sindrom
Rijetko	konfuzija, delirij
Vrlo rijetko	tardivna diskinezija, opsesivno-kompulzivni simptomi
Nepoznato	kolinergični sindrom (nakon naglog ustezanja)*, promjene na EEG-u*, pleurotonus*, sindrom nemirnih nogu*
<b>Poremećaji oka</b>	
Često	zamagljen vid



<b>Srčani poremećaji</b>	
Vrlo često	tahikardija
Često	promjene na EKG-u
Rijetko	cirkulatorni kolaps, aritmije, miokarditis, perikarditis/perikardijalni izljev
Vrlo rijetko	kardiomiopatija, srčani zastoj
Nepoznato	infarkt miokarda*,**, miokarditis*,**, bol u prsima/angina pektoris*, fibrilacija atrija*, palpitacije*, regurgitacija mitralne valvule povezana s kardiomiopatijom izazvanom klozapinom*
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Često	sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija
Rijetko	tromboembolija
Nepoznato	hipotenzija*, venska tromboembolija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>	
Rijetko	aspiracija progutane hrane, pneumonija i infekcija donjeg dišnog sustava koja može biti fatalna, apneja u snu*
Vrlo rijetko	respiratorna depresija/zastoj
Nepoznato	pleuralni izljev*, začepljenje nosa*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Vrlo često	konstipacija, hipersalivacija
Često	mučnina, povraćanje, anoreksija, suhoća usta
Rijetko	disfagija
Vrlo rijetko	opstrukcija crijeva/paralitički ileus/fekalna impakcija, povećanje parotidne žlijezde
Nepoznato	megakolon*,**, infarkt crijeva/ishemija crijeva*,**, nekroza crijeva*,**, ulceracija crijeva*,** i perforacija crijeva*,**, proljev*, nelagoda u abdomenu/žgaravica/dispepsija*, kolitis*
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često	povišeni jetreni enzimi
Rijetko	pankreatitis, hepatitis, kolestatska žutica
Vrlo rijetko	fulminantna nekroza jetre
Nepoznato	steatoza jetre*, nekroza jetre*, hepatotoksičnost*, fibroza jetre*, ciroza jetre*, poremećaji jetre uključujući događaje povezane s jetrom koji dovode do po život opasnih posljedica kao što je oštećenje jetre (jetreno, kolestatsko ili kombinirano), zatajenje jetre koje može biti fatalno i transplantacija jetre*.
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Vrlo rijetko	kožne reakcije
Nepoznato	poremećaj pigmentacije*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznato	rabdomioliza*, mišićna slabost*, grčevi mišića*, bol u mišićima*, sistemski eritemski lupus*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Često	retencija urina, urinarna inkontinencija
Vrlo rijetko	tubulointersticijski nefritis
Nepoznato	zatajenje bubrega*, noćna enureza*
<b>Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje</b>	
Nepoznato	neonatalni sindrom ustezanja (vidjeti dio 4.6)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Vrlo rijetko	prijapizam
Nepoznato	retrogradna ejakulacija*
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	benigna hipertermija, poremećaji znojenja/regulacije temperature, vrućica, umor

Vrlo rijetko	iznenadna neobjašnjiva smrt
Nepoznato	Poliserozitis*
<b>Pretrage</b>	
Rijetko	Povišen CPK
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>	
Manje često	padovi (povezani s klozapinom izazvanim napadajima, somnolencijom, posturalnom hipotenzijom, motoričkom i senzornom nestabilnošću)*

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

\*\* Ove nuspojave na lijek u nekim su slučajevima bile fatalne.

Primijećeni su vrlo rijetki slučajevi ventrikularne tahikardije i produljenja QT intervala koji mogu biti povezani s Torsades de Pointes, iako uzročna veza s primjenom lijeka nije 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U slučajevima akutnog namjernog ili nehotečajnog predoziranja klozapinom za koje su dostupne informacije o ishodu, smrtnost se prema dosadašnjim podacima kreće oko 12 %. Većina fatalnih slučajeva bila je povezana sa zatajenjem srca ili pneumonijom uslijed aspiracije, a javljali su se pri dozama iznad 2000 mg. Prijavljeni su slučajevi gdje su se bolesnici oporavili nakon predoziranja iznad 10 000 mg. Međutim, u nekoliko odraslih osoba, prvenstveno onih koji prethodno nisu bili izloženi klozapinu, uzimanje doza koje su iznosile svega 400 mg dovelo je do komatoznog stanja opasnog po život te, u jednom slučaju i do smrti. U manje djece uzimanje doze od 50 do 200 mg dovelo je do jake sedacije ili kome bez smrtnog ishoda.

#### Znakovi i simptomi

Omamljenost, letargija, arefleksija, koma, konfuzija, halucinacije, agitacija, delirij, ekstrapiramidni simptomi, hiperrefleksija, konvulzije, hipersalivacija, midrijaza, zamućen vid, termolabilnost, hipotenzija, kolaps, tahikardija, srčane aritmije, pneumonija uslijed aspiracije, dispneja, respiratorna depresija ili zatajenje.

#### Liječenje

Za klozapin ne postoje specifični antidoti.

Ispiranje želuca i/ili primjena aktivnog ugljena unutar prvih 6 sati nakon uzimanja lijeka. Nije vjerojatno da će peritonealna dijaliza i hemodijaliza biti učinkovite. Simptomatsko liječenje uz kontinuirano praćenje rada srca, nadzor disanja, praćenje elektrolita i acidobazne ravnoteže. Potrebno je izbjegavati primjenu adrenalina prilikom tretiranja hipotenzije zbog mogućnosti obrnutog adrenalinskog učinka.

Potreban je pozoran medicinski nadzor tijekom najmanje 5 dana zbog mogućih zakašnjelih reakcija.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antipsihotici: diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini, ATK oznaka: N05A H02

### Mehanizam djelovanja

Pokazalo se da je klozapin antipsihotički lijek koji se razlikuje od klasičnih antipsihotika.

U farmakološkim eksperimentima ovaj spoj ne izaziva katepsiju i ne inhibira stereotipno ponašanje izazvano apomorfinom ili amfetaminom. Ima samo slabo blokirajuće djelovanje na receptore dopamina D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> i D<sub>5</sub>, ali pokazuje visoki potencijal za receptor D<sub>4</sub>.

### Farmakodinamički učinci

Klozapin ima snažne anti-alfa-adrenergične, antikolinergične, antihistaminske učinke i inhibirajuće učinke na podražajne reakcije. Također je dokazano da posjeduje antiserotoninergična svojstva.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički, klozapin izaziva brzu i izraženu sedaciju i antipsihotičke učinke u bolesnika sa shizofrenijom koja je rezistentna na druge terapije. U takvim slučajevima klozapin se pokazao djelotvornim u ublažavanju pozitivnih i negativnih simptoma shizofrenije, uglavnom u kratkoročnim ispitivanjima.

U otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom na 319 bolesnika koji su bili rezistentni na liječenje u trajanju od 12 mjeseci, primijećeno je klinički značajno poboljšanje u 37 % bolesnika unutar prvog tjedna od početka liječenja te u dodatnih 44 % do kraja ispitivanja od 12 mjeseci. Poboljšanje se definiralo kao približno 20 %-tno smanjenje rezultata na Kratkoj psihijatrijskoj ljestvici za procjenu (engl. Brief Psychiatric Rating Scale) u odnosu na početne vrijednosti. Osim toga, opisano je poboljšanje u nekim vidovima kognitivne disfunkcije.

U usporedbi s klasičnim antipsihoticima, klozapin izaziva manji broj većih ekstrapiramidnih reakcija kao što su akutna distonija, nuspojave nalik parkinsonizmu i akatizija. Za razliku od klasičnih antipsihotika, klozapin izaziva mali ili nikakav porast razine prolaktina, pa se na taj način izbjegavaju nuspojave kao što su ginekomastija, amenoreja, galaktoreja i impotencija.

Granulocitopenija i agranulocitoza predstavljaju potencijalno ozbiljne nuspojave koje izaziva klozapin, a procjena učestalosti iznosi 3 % odnosno 0,7 %. S obzirom na taj rizik, uporabu klozapina treba ograničiti na bolesnike koji su rezistentni na terapije ili bolesnike s psihozom kod Parkinsonove bolesti kada su se druge strategije liječenja pokazale neuspješnim (vidjeti dio 4.1) i bolesnike kod kojih su moguće redovite hematološke kontrole (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Apsorpcija peroralno primijenjenog klozapina iznosi od 90 do 95 %; hrana ne utječe ni na brzinu ni na opseg apsorpcije.

Klozapin se umjereno metabolizira prvim prolaskom, što dovodi do apsolutne bioraspoloživosti od 50 do 60 %.

### Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže, kada se daje dvaput dnevno, vršne koncentracije u krvi postižu se u prosjeku za 2,1 sat (raspon: od 0,4 do 4,2 sata), a volumen distribucije iznosi 1,6 l/kg. Klozapin se veže za proteine plazme približno 95 %-tno.

### Biotransformacija/metabolizam.

Klozapin se gotovo potpuno metabolizira prije izlučivanja putem CYP1A2 i CYP3A4 te u određenoj mjeri putem CYP2C19 i CYP2D6. Samo jedan od glavnih metabolita pokazao se aktivnim, i to dezmetil metabolit. Njegovo farmakološko djelovanje slično je klozapinu, ali je znatno slabije i kraće.

### Eliminacija

Eliminira se u dvije faze, uz srednju vrijednost poluvijeka eliminacije od 12 sati (raspon: od 6 do 26 sati). Nakon pojedinačnih doza od 75 mg srednja vrijednost poluvijeka eliminacije iznosila je 7,9 sati; povećala se na 14,2 sati kada je postignuto stanje dinamičke ravnoteže primjenom dnevnih doza od 75 mg tijekom najmanje 7 dana.

Nepromijenjen lijek u urinu i fecesu nalazi se samo u tragovima, a približno 50 % primijenjene doze izlučuje se u obliku metabolita putem urina, a 30 % putem fecesa.

### Linearnost/nelinearnost

Povećanja doze od 37,5 mg do 75 mg i 150 mg primjenjivana dvaput dnevno u stanju dinamičke ravnoteže dovela su do linearnih, o dozi proporcionalnih povećanja površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) u plazmi, kao i do proporcionalnih povećanja 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 i kancerogenog potencijala (za reproduktivnu toksičnost vidjeti dio 4.6).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
povidon K30  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
talk

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Tablete se nalaze u aluminijskom-PVC/PVDC blister pakiranju.

Veličine pakiranja:

25 mg: 7, 14, 28, 30, 40, 50, 100 ili 500 tableta u blisteru

100 mg: 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 ili 500 tableta u blisteru

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, Varšava, Mazowieckie, 02-677  
Poljska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Klozapin Accord 25 mg tablete: HR-H-047845273  
Klozapin Accord 100 mg tablete: HR-H-976848674

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 26. studenoga 2020.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 10.07.2023.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10.07.2023.