Symcloza *Clozapinum* **Nazwa produktu leczniczego:** Symcloza (*Clozapinum*): 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, tabletki. **Postać farmaceutyczna, skład produktu leczniczego:** Tabletka. Jedna tabletka zawiera 25 mg (Symcloza, 25 mg), 50 mg (Symcloza, 50 mg), 100 mg (Symcloza, 100 mg) lub 200 mg (Symcloza, 200 mg), klozapiny oraz, odpowiednio 48 mg, 96 mg, 192 mg lub 384 mg laktozy jednowodnej. Symcloza, 25 mg, tabletki: jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 6,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC" oraz "1" po obu stronach linii podziału i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Symcloza, 50 mg, tabletki: jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 8,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC" oraz "2" po obu stronach linii podziału i gładkie po drugiej stronie. Tabletki nie można podzielić na równe dawki. Symcloza, 100 mg, tabletki: jasnożółte do żółtych, okrągłe o średnicy ok. 10,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonym po jednej stronie "FC" oraz "3" po obu stronach linii podziału i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki. Symcloza, 200 mg, tabletki: jasnożółte do żółtych, w kształcie kapsułki, o długości ok. 17,0 mm i szerokości ok. 8,0 mm, tabletki niepowlekane, z wytłoczonymi po jednej stronie "F" oraz "C" z trzema liniami podziału oraz z wytłoczoną "7" po drugiej stronie z trzema liniami podziału. Linia podziału na tabletce ułatwia tylko jej rozkruszanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Wskazania: Schizofrenia oporna na leczenie. Produkt leczniczy Symcloza jest wskazany w leczeniu pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie oraz pacjentów ze schizofrenią, u których po zastosowaniu innych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych, występują ciężkie, niepodlegające leczeniu neurologiczne działania niepożądane. Oporność na leczenie jest definiowana jako brak zadowalającej poprawy kliniczne, mimo zastosowania przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych we właściwych dawkach oraz przez odpowiedni czas. Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Jeśli tabletki o tej mocy nie umożliwiają pacjentowi przyjęcia przepisanej dawki, dostępne są tabletki produktu leczniczego Symcloza o innej mocy. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i sedacji konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi. Stosowanie produktu leczniczego Symcloza można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których WBC ≥3500/mm³ (3,5x10⁹/l) a liczba ANC ≥2000/mm³ (2,0x10⁹/l) według standardowych norm. Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wykazujące farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z produktem leczniczym Symcloza, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. *Zamiana leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na leczenie produktem leczniczym Symcloza.* Zasadniczo nie zaleca się podawania produktu leczniczego Symcloza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Symcloza pacjentom przyjmującym obecnie te leki przeciwpsychotyczne, zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi lekami poprzez stopniowe zmniejszanie dawek. Zaleca się następujące dawkowanie: *Pacjenci ze schizofrenią oporną na leczenie. Rozpoczynanie leczenia:* 12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie leczenia, a następnie 25 mg raz lub dwa razy na dobę w drugiej dobie. W przypadku dobrej tolerancji leku, dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, by uzyskać docelową dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2 do 3 tygodni. Następnie w razie potrzeby, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 mg do 100 mg w odstępach 3 do 4 dni lub najlepiej, co tydzień. *Zakres dawek terapeutycznych:* u większości pacjentów należy spodziewać się, że działanie przeciwpsychotyczne wystąpi po podaniu dawek 200 mg do 450 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Całkowitą dawkę dobową można dzielić na nierówne części, przy czym dawkę większą należy podawać wieczorem przed snem. *Dawka maksymalna:* u niektórych pacjentów w celu uzyskania pełnej korzyści klinicznej może być konieczne podanie większych dawek. W takich przypadkach możliwe jest zwiększanie dawki (nie więcej niż o 100 mg jednorazowo) do uzyskania dawki dobowej do 900 mg. Należy jednak pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza napadów drgawkowych), obserwowanych po dawkach większych niż 450 mg na dobę. *Dawka podtrzymująca:* po uzyskaniu optymalnego efektu terapeutycznego u wielu pacjentów można prowadzić skuteczne leczenie podtrzymujące mniejszymi dawkami. Dlatego zaleca się ostrożne stopniowe zmniejszanie dawki. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy. Jeśli dawka dobowa nie jest większa niż 200 mg, lek można podawać raz na dobę, wieczorem. *Zakończenie leczenia:* przed planowanym zakończeniem leczenia produktem leczniczym Symcloza, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1 do 2 tygodni. W razie konieczności nagłego przerwania leczenia, należy uważnie obserwować pacjenta w celu wykrycia reakcji związanych z przerwaniem leczenia. *Wznowienie leczenia:* jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Symcloza upłynęło więcej niż 2 dni, leczenie należy wznowić podając dawkę 12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, możliwe jest szybsze niż jest to zalecane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Symcloza po raz pierwszy, zwiększanie dawki do uzyskania pozionu terapeutycznego. Jednakże u tych pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej, jednak następnie udało się u nich ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności. *Zaburzenia psychotyczne w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Rozpoczynanie leczenia:* dawka początkowa nie może być większa niż 12,5 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 12,5 mg, najwyżej dwukrotnie w ciągu tygodnia, do dawki docelowo dawkę 50 mg w ciągu 2 tygodni. Najlepiej jest podawać całkowitą dawkę dobową raz na dobę, wieczorem. *Zakres dawek terapeutycznych:* dawka podtrzymująca to zwykle 25 mg do 37,5 mg na dobę. Jeśli po leczeniu dawką 50 mg przez co najmniej tydzień nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, dawkę można zwiększać o 12,5 mg na tydzień zachowując ostrożność. *Dawka maksymalna:* dawkę większą niż 50 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna dawka nie może być większa niż 100 mg na dobę. Zwiększanie dawki należy ograniczyć lub przerwać w razie, jeśli wystąpią niedociśnienie ortostatyczne, nadmierna sedacja czy stan splątania. W czasie pierwszych tygodni leczenia należy kontrolować ciśnienie krwi. Dawkę należy zwiększać ostrożnie, ponieważ objawów psychotycznych przez co najmniej 2 tygodnie, możliwe jest zwiększenie dawki leków stosowanych w chorobie Parkinsona, jeśli jest to wskazane ze względu na czynność ruchową. Jeśli w takim przypadku nastąpi nawrót objawów psychotycznych, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Symcloza o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg na dobę, podawanej raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych (patrz powyżej). *Zakończenie leczenia:* zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 12,5 mg w czasie przynajmniej jednego tygodnia (najlepiej dwóch). W przypadku wystąpienia neutropenii czy agranulocytozy należy natychmiast przerwać leczenie. W takim przypadku niezbędna jest ostrożność i kontrola psychiatryczna, ponieważ objawy mogą szybko powrócić. *Szczególne populacje. Zaburzenia czynności wątroby.* Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni stosować produkt leczniczy Symcloza z zachowaniem ostrożności przy regularnym monitorowaniu prób czynnościowych wątroby. *Dzieci i młodzież.* Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Symcloza u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie zostały jeszcze ustalone. Produktu leczniczego nie należy stosować w tej grupie wiekowej do czasu uzyskania dalszych danych. *Pacjenci w wieku 60 lat i starsi.* Należy rozpoczynać leczenie od szczególnie małych dawek (12,5 mg podane jednorazowo w pierwszej dobie leczenia), a następnie zwiększać dawkę nie więcej niż o 25 mg na dobę. Sposób podawania. Produkt leczniczy Symcloza podaje się doustnie. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi. Granulocytopenia/agranulocytoza w wywiadzie, wywołane przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej stosowaną chemioterapią). Agranulocytoza wywołana stosowaniem produktu leczniczego Symcloza w wywiadzie. Leczenia produktem leczniczym Symcloza nie wolno rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się z znacznym ryzykiem wywołania agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych w postaci depot. Zaburzenia czynności szpiku kostnego. Niekontrolowana padaczka. Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki. Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależne od przyczyny. Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego). Cytryna chorobna wątroby, związana z występowaniem nudności, jadłowstrętu lub żółtaczki, postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby. Porażenna niedrożność jelit. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Agranulocytoza. Symcloza może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania liczby białych krwinek (WBC, ang. *white blood cell*) oraz całkowitej liczby neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil count*). Dlatego konieczne jest zachowanie podanych niżej środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z zilcjalnymi zaleceniami. Ze względu na ryzyko związane z zastosowaniem produktu leczniczego Symcloza, podawanie leku należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazana jest klozapina, jak to zostało opisane w punkcie wskazania oraz - u pacjentów, u których na początku leczenia liczba leukocytów jest prawidłowa (liczba WBC ≥3500/mm³ (3,5x10⁹/l) i ANC ≥2000/mm³ (2,0x10⁹/l)), oraz - u pacjentów, u których można dokonywać regularnych pomiarów liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofili (ANC) we krwi, co najmniej w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie. Monitorowanie liczby WBC i ANC należy prowadzić przez cały czas trwania leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Symcloza. Lekarze przepisujący produkt leczniczy Symcloza muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu. W czasie każdej wizyty niezbędne jest przypomnienie pacjentom przyjmującym produkt leczniczy Symcloza o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku stwierdzenia u siebie początkowych objawów jakiejkolwiek infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości gryppodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię. Produkt leczniczy Symcloza należy wydawać pacjentom pod ścisłą kontrolą medyczną, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Zapalenie mięśnia sercowego. Stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego, które w rzadkich przypadkach, prowadzi do zgonu pacjenta. Ryzyko zapalenia mięśnia sercowego jest największe w pierwszych 2 miesiącach leczenia. Rzadko zdarzają się również śmiertelne przypadki kardiomiopatii. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje częstoskurcz utrzymujący się w stanie spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przemiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. rieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przypisesony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Symcloza, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa. U pacjentów, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie należy ponownie stosować klozapiny.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy Symcloza muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego. Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni upewnić się, jeśli to możliwe, że u pacjenta wcześniej nie występowały hematologiczne działania niepożądane po klozapinie, które spowodowały konieczność przerwania leczenia. Nie należy wydawać recept na lek na okres dłuższy niż trzy dni bez przejdzy kolejnymi badaniami krwi. Jeśli wartość WBC będzie mniejsza niż 3000/mm³ (3,0x10⁹/l) lub wartość ANC będzie mniejsza niż 1500/mm³ (1,5x10⁹/l) w jakimkolwiek momencie leczenia produktem leczniczym Symcloza, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Symcloza. Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Symcloza zostało przerwane z powodu zmniejszenia wartości WBC lub ANC, nie powinni ponownie przyjmować leku. Podczas każdej wizyty lekarskiej konieczne jest przypomnienie pacjentowi przyjmującemu Symcloza o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia pozostałych objawów infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości gryppodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że w razie stwierdzenia tych objawów, powinni oni natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarzom przepisującym Symcloza należą się przechowanie wszystkich wyników morfologii krwi pacjenta i dokonywanie ich porównań starań, by w przypadku zapobiec przypadkowemu podaniu leku tym pacjentom. Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie mogą przyjmować Symcloza wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci ci powinni być skonsultowani przez hematologa. Leczenie produktem leczniczym Symcloza należy szczególnie ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z małą liczbą krwinek białych, wynikającą z łagodnej neutropenii uwarunkowanej etnicznie. Leczenie należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem.

Monitorowanie liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofili (ANC). W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Symcloza należy oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram, aby upewnić się, że lek zostanie przepisany wyłącznie pacjentom z prawidłowymi wartościami leukocytów (ANC WBC ≥ 3500/mm³ (3,5x10⁹/l) i ANC ≥ 2000/mm³ (2,0x10⁹/l)). Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Symcloza, liczbę leukocytów oraz całkowitą liczbę neutrofili należy kontrolować w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni oraz co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie. Monitorowanie należy prowadzić przez cały okres leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym jego zakończeniu lub po przywróceniu hematologicznie prawidłowych wyników (patrz „Małe wartości WBC i ANC" poniżej). Podczas każdej konsultacji lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi przyjmującemu produkt leczniczy Symcloza o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia wszelkich objawów infekcji, gorączki, bólu gardła lub innych objawów gryppodobnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych infekcji, należy natychmiast oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram. Małe wartości WBC i ANC. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza, liczba leukocytów zmniejszy się do wartości poniżej 3500/mm³ (3,5x10⁹/l) i 3000/mm³ (3,0x10⁹/l) lub całkowita liczba neutrofili zmniejszy się do wartości poniżej 2000/mm³ (2,0x10⁹/l) i 1500/mm³ (1,5x10⁹/l), pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości WBC i ANC odpowiednio co najmniej w stałym zakresie 3000-3500/mm³ (3,0-3,5 x10⁹/l) oraz 1500-3000/mm³ (1,5-2,0x10⁹/l). Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza liczba leukocytów będzie mniejsza niż 3000/mm³ (3,0x10⁹/l) lub całkowita liczba neutrofili będzie mniejsza niż 1500/mm³ (1,5x10⁹/l), podawanie leku należy natychmiast przerwać. W takich przypadkach należy codziennie oznaczać liczbę leukocytów i wykonywać leukogram, a pacjentów należy uważnie monitorować czy nie występują u nich objawy gryppodobne lub inne oznaki zakażenia. Zaleca się potwierdzenie wyników badań hematologicznych wykonując badanie krwi przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego Symcloza należy jednak przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników. Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Symcloza konieczna jest ocena hematologiczna, aż do powrotu prawidłowych wartości w badaniach hematologicznych.

Morfologia krwi		Konieczne działania
WBC/mm³ (/l)	ANC/mm³ (/l)	
≥3500 (≥3,5x10⁹)	≥2000 (≥2,0x10⁹)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Symcloza
Pomiędzy ≥3000 a <3500 (≥3,0x10⁹ a < 3,5x10⁹)	Pomiędzy ≥1500 a <2000 (≥1,5x10⁹ a <2,0x10⁹)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Symcloza, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji wyników w tym zakresie lub zwiększenia wartości WBC i ANC.
<3000 (<3,0x10⁹)	<1500 (<1,5x10⁹)	Natychmiastowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Symcloza, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie celem wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać ponownie produktu leczniczego Symcloza.

Jeśli po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Symcloza obserwuje się dalsze zmniejszanie wartości WBC poniżej 2000/mm³ (2,0x10⁹/l) lub wartości ANC poniżej 1000/mm³ (1,0x10⁹/l), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog. Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych. Pacjentom, u których leczenie produktem leczniczym Symcloza przerwano z powodu niedobroku leukocytów lub neutrofili (patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Symcloza. Lekarzom przepisującym produkt leczniczy Symcloza zaleca się przechowywanie wszystkich wyników badań krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by w przypadku zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom. Przerwanie leczenia z innych przyczyn. U pacjentów, którzy przymywali produkt leczniczy Symcloza przez ponad 18 tygodni i przerwali leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień kontrolować wartości WBC i ANC przez kolejne 6 tygodni. Jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, można przyjąć schemat monitorowania tych parametrów w odstępach nie dłuższych niż 4 tygodnie. Jeśli leczenie produktem leczniczym Symcloza przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe monitorowanie wartości WBC i ANC jest konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić w drodze stopniowego zwiększania. Inne środki ostrożności. Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Egzomyślina. W przypadku wystąpienia **egzomyślini** zaleca się przerwanie podawania produktu leczniczego Symcloza, jeśli liczba eozynofili zwiększy się powyżej 3000/mm³ (3,0x10⁹/l); leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej 1000/mm³ (1,0x10⁹/l). Małopłytkowość. W przypadku wystąpienia **małopłytkowości** zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Symcloza, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej 50 000/mm³ (50x10⁹/l). Zaburzenia sercowo-naczyniowe. W rzadkich przypadkach wystąpiły **niedociśnienie ortostatyczne** z omdleniem lub bez omdleń. W rzadkich przypadkach może dojść do głębokiej zapaści, której może towarzyszyć zatrzymanie akcji serca i (lub) oddychania. Występowanie tych zdarzeń jest bardziej prawdopodobne po jednoczesnym zastosowaniu benzodiazepiny lub innych środków psychotropowych, a także w trakcie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki w związku ze zbyt szybkim jej zwiększaniem; w bardzo rzadkich przypadkach zdarzenia te mogą wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki leku. Z tego względu, leczenie produktem leczniczym Symcloza należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarza. W pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi w pozycji stojącej i pozycji leżącej na plecach. Analiza bez opisu korzyści bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** zwłaszcza, ale nie tylko, w pierwszych dwóch miesiącach leczenia. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem. Zgłaszano takie przypadki **zapalenia osierdzia/wysięku osierdziowego** i **kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem klozapiny; wśród nich były także przypadki śmiertelne. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. rieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przypisesony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które ponadto mogą występować, należą objawy gryppodobne. W sytuacji, gdy podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Symcloza, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa. Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przymiować leku Symcloza. Zawał mięśnia sercowego. Ponadto, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki **zawału mięśnia sercowego**. Zawał mięśnia sercowego występował głównie u starszych tych pacjentów, u których zwiększ przyczynowego było trudne, z uwagi na ciężką współistniejącą chorobę serca i inne możliwe przyczyny. Wydłużenie odstępu QT. Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub występowaniem **wydłużenia odstępu QT** w wywiadzie rodzinnym. Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując klozapinę wraz z lekami, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QTc. Zdarzenia niepożądane w obrębie naczyń mózgowych. W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano średnio 3-krotne zwiększenie ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych w populacji pacjentów z otępieniem, u których zastosowano niektóre atypowe środki przeciwpsychotyczne. Mechanizm zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych populacji pacjentów. Klozapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru. Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie produktu leczniczego Symcloza może być związane z występowaniem **choroby zakrzepowo-zatorowej** i dlatego należy uwzględnić uwarunkowienia pacjentów. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka (ŻChZZ), przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Symcloza należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka (ŻChZZ) oraz podjąć odpowiednie środki profilaktyczne. Napady padaczkowe. Pacjenci z padaczką w wywiadzie wymagają ścisłej obserwacji podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza, ponieważ zgłaszano przypadki drgawek zależnych od dawek leku. W takich przypadkach dawkę leku należy zmniejszyć i, w razie potrzeby, podać leki przeciwpadaczkowe. Działanie przeciwdohlinerg. Symcloza ma działanie przeciwcholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **powiększenia gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazane jest uważna obserwacja. Prawdopodobne właściwości antycholinergiczne produktu leczniczego Symcloza miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia zaburzeń **perystaltyki jelit**, od **zaparcia** do **niedrożności jelit**, **wklinowania kałowego** i **porażennej niedrożności jelita**. W rzadkich przypadkach powiększenie le konczyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach antycholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób chorobami okrężnicy wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia. Gorączka. Podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza u pacjentów może przemijająco wystąpić **podwyższona temperatura ciała**, powyżej 38°C, przy czym największą częstość tego działania niepożądanego stwierdzono w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia. Gorączka ta ma zasadniczo charakter łagodny. Czasami może być związana ze zwiększeniem lub zmniejszeniem liczby leukocytów. Pacjenci z gorączką powinni zostać dokładnie przebadani, aby wykluczyć możliwość wystąpienia infekcji lub agranulocytozy. W przypadku wystąpienia wysokiej gorączki, należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Jeśli rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego potwierdzi się, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Symcloza i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Zmiany metabolizmu. Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym klozapiny, było związane z występowaniem zmian metabolicznych, mogących zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych. Te zaburzenia metaboliczne mogą obejmować hiperglikemię, dyslipidemię oraz zwiększenie masy ciała. Podczas, gdy atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą wywoływać pewne zaburzenia metaboliczne, każdy lek z tej klasy posiada w tym zakresie swój własny profil. *Hiperglikemia.* Podczas leczenia klozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju cukrzycy lub pogorszenia stanu pacjentów z cukrzycą. Mechanizm tego prawdopodobnego związku nie został jeszcze określony. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmolarną u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie, wśród których odnotowano przypadki śmiertelne. Z dostępnych danych z okresu obserwacji wynika, że przerwanie leczenia klozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie klozapiny wywoływało nawrót tych zaburzeń. Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy, rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni być regularnie monitorowani pod kątem ewentualnego pogorszenia kontroli glikemii. Pacjenci z czynnikami ryzyka cukrzycy (np. otyłością, rodzinnym występowaniem cukrzycy), rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo na początku leczenia, a następnie wykonywać to badanie okresowo w trakcie terapii. Pacjenci, u których wystąpią objawy hiperglikemii podczas leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo. W niektórych przypadkach hiperglikemia ustąpiła po przerwaniu leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, jednak część pacjentów wymagała kontynuacji leczenia przeciwcukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego leku. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia klozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się niedyskretne. *Dyslipidemia.* U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym klozapiną, obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów. Zaleca się kontrolę kliniczną, z oznaczeniem wyjściowego stężenia lipidów, a następnie okresowe monitorowanie stężenia lipidów u pacjentów stosujących klozapinę. *Zwiększenie masy ciała.* Po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym klozapiny, obserwowano zwiększenie masy ciała. Zalesa się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów. Efekt odbicia, objawy po przerwaniu leczenia. W przypadku nagłego przerwania leczenia klozapiną obserwowano ostre reakcje związane z odstawieniem leku, dlatego zalesa się stopniowe odstawianie leki. Jeśli konieczne jest nagłe odstawienie leku (np. z powodu leukopenii), należy uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia ewentualnego nawrotu objawów psychotycznych oraz objawów cholinergicznych z odbicia, takich jak dotrze pocenie się, bół głowy, nudności, wymioty i biegunka. Szczególne populacje. *Zaburzenia czynności wątroby.* Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przymiować produkt leczniczy Symcloza, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza wystąpią objawy wskazujące na możliwe zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności, wymioty i (lub) jadłowstręt. Jeśli wystąpi kliniczmie istotne zwiększenie wartości prób czynnościowych wątroby (ponad 3-krotność gómej granicy normy) lub jeśli wystąpi żółtaczka, leczenie produktem leczniczym Symcloza należy przerwać. Leczenie można wznowić (patrz „Wznowienie leczenia" w punkcie dawkowanie) wyłącznie po normalizacji wyników prób czynnościowych wątroby. W takich przypadkach, po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Symcloza, konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności wątroby. *Pacjenci w wieku 60 lat i starsi.* U pacjentów w wieku 60 lat i starszych zalesa się rozpoczynanie leczenia bardzo małymi dawkami. Produkt leczniczym Symcloza może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zgłaszano również przypadki częstoskurczu, który może się utrzymywać. Pacjenci w wieku 60 lat i starsi, zwłaszcza pacjenci z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, mogą być bardziej podatni na te działania. Pacjenci w wieku 60 lat i starsi mogą być również szczególnie wrażliwi na antycholinergiczne działania produktu leczniczego Symcloza, takie jak zatrzymanie moczu lub zaparcia. Zwiększona śmiertelność u pacjentów z otępieniem, będących w podeszłym wieku. Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych pokazują, że u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nieznacznie zwiększa się ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Brak wyjaśnionych danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana. Produkt leczniczy Symcloza nie jest zatwierdzony w leczeniu zaburzeń zachowania związanych z otępieniem. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. W większości przypadków działania niepożądane klozapiny wynikają z właściwości farmakologicznych. Wszyam wyjątkiem jest wysyp wywoływania agranulocytozy. Ze względu na to ryzyko stosowanie klozapiny należy ograniczyć do schiz