

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2018-05-15

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

- ze schizofrenią, którzy nie odpowiadają na leczenie lub leczenie lekami przeciwpsychotycznymi jest przez nich źle tolerowane, lub pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona w przypadku, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1);
- u których liczba leukocytów krwi w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (liczba białych krwinek we krwi $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$), i ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)) oraz
- u których można dokonywać regularnych oznaczeń liczby białych krwinek we krwi (WBC, ang. *white blood cell*) i całkowitej liczby neutrofili (ANC, ang. *absolute neutrophil count*) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w dalszym okresie, przez cały czas trwania leczenia. Monitorowanie WBC i ANC należy kontynuować przez cały czas leczenia i przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Symcloza (patrz punkt 4.4).

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 jakiegokolwiek infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię (patrz punkt 4.4).

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

Zapalenie mięśnia sercowego

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

Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje częstoskurcz utrzymujący się w stanie spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4). W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Symcloza, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa (patrz punkt 4.4).

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symcloza, 25 mg, tabletki
Symcloza, 50 mg, tabletki
Symcloza, 100 mg, tabletki
Symcloza, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symcloza, 25 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 25 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (48 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Symcloza, 50 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 50 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (96 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Symcloza, 100 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 100 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (192 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Symcloza, 200 mg tabletki

Jedna tabletka zawiera 200 mg klozapiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna (384 mg). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

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 "FC2" oraz 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 tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Schizofrenia oporna na leczenie

Produkt leczniczy 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, niepoddające się leczeniu neurologiczne działania niepożądane.

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

Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. 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 $WBC \geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) a liczba ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) 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 (patrz punkt 4.5).

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

Zaleca się następujące dawkowanie:

Pacjenci ze schizofrenią oporną na leczenie

Rozpoczynanie leczenia

12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie leczenia, a następnie 25 mg raz lub dwa razy na dobę w drugiej dobie. W przypadku dobrej tolerancji leku, dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, by uzyskać docelowo dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2 do

3 tygodni. Następnie w razie potrzeby, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 mg do 100 mg w odstępach 3 do 4 dni lub najlepiej, co tydzień.

Zakres dawek terapeutycznych

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

Dawka maksymalna

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

Dawka podtrzymująca

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

Zakończenie leczenia

Przed planowanym zakończeniem leczenia produktem leczniczym 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 (patrz punkt 4.4).

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 poziomu terapeutycznego. Jednakże u tych pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej (patrz punkt 4.4), jednak następnie udało się u nich ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

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

Rozpoczęcie leczenia

Dawka początkowa nie może być większa niż 12,5 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 12,5 mg, najwyżej dwukrotnie w ciągu tygodnia, aby uzyskać docelowo dawkę 50 mg w ciągu 2 tygodni. Najlepiej jest podawać całkowitą dawkę dobową raz na dobę, wieczorem.

Zakres dawek terapeutycznych

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

Dawka maksymalna

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

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

Dawka podtrzymująca

Jeśli nastąpi całkowite ustąpienie objawów psychotycznych przez co najmniej 2 tygodnie, możliwe jest zwiększenie dawki leków stosowanych w chorobie Parkinsona, jeśli jest to wskazane ze względu na czynność ruchową. Jeśli w takim przypadku nastąpi nawrót objawów psychotycznych, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego 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 (patrz punkt 4.4), należy natychmiast przerwać leczenie. W takim przypadku niezbędna jest ostrożność i kontrola psychiatryczna, ponieważ objawy mogą szybko powrócić.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego 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.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Granulocytopenia/ agranulocytoza w wywiadzie, wywołane przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej stosowaną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem produktu leczniczego Symcloza w wywiadzie.
- Leczenia produktem leczniczym Symcloza nie wolno rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem wywołania agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych w postaci depot.
- Zaburzenia czynności szpiku kostnego.
- Niekontrolowana padaczka.

- Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki.
- Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależnie od przyczyny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego).
- Czynna choroba wątroby, związana z występowaniem nudności, jadłowstrętu lub żółtaczką; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.
- Porażenna niedrożność jelit.

4.4 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 oficjalnymi 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 4.1 oraz:

- u pacjentów, u których na początku leczenia liczba leukocytów jest prawidłowa (liczba WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)), oraz
- u pacjentów, u których można dokonywać regularnych pomiarów liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofili (ANC) we krwi, co tydzień 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.

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną u pacjentów należy wykonać badanie krwi (patrz "Agranulocytoza") oraz zebrać wywiad i przeprowadzić badanie przedmiotowe. Pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub nieprawidłowymi wynikami badań serca w badaniu przedmiotowym należy skierować do specjalisty w celu wykonania dalszych badań, w tym np. EKG, a lek można podać tylko wówczas, gdy przewidywane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.3). Lekarz prowadzący powinien rozważyć możliwość wykonania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarze przepisujący produkt leczniczy 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 czas pomiędzy kolejnymi badaniami krwi.

Jeśli wartość WBC będzie mniejsza niż $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub wartość ANC będzie mniejsza niż $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) w jakimkolwiek momencie leczenia produktem leczniczym Symcloza, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Symcloza. Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Symcloza przerwano 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 początkowych objawów infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą

wskazywać na neutropenię. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że w razie stwierdzenia tych objawów, powinni oni natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarzom przepisującym Symcloza zaleca się przechowywanie wszystkich wyników morfologii krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by w przyszłości 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 i ANC [$WBC \geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)]. 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 grypopodobnych. 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 pomiędzy $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub całkowita liczba neutrofili zmniejszy się do wartości pomiędzy $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) i $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), 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 $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$) oraz $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$).

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza liczba leukocytów będzie mniejsza niż $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) lub całkowita liczba neutrofili będzie mniejsza niż $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), 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 grypopodobne 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.

Tabela 1

Morfologia krwi		Konieczne działania
WBC/mm ³ (/l)	ANC/mm ³ (/l)	
≥3500 (≥3,5x10 ⁹)	≥2000 (≥2,0x10 ⁹)	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Symcloza
Pomiędzy ≥3000 a <3500 (≥3,0x10 ⁹ a < 3,5x10 ⁹)	Pomiędzy ≥1500 a <2000 (≥1,5x10 ⁹ a <2,0x10 ⁹)	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 (<3,0x10 ⁹)	<1500 (<1,5x10 ⁹)	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 niedoboru 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 przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu produktu leczniczego tym pacjentom.

Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali 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 (patrz punkt 4.2).

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.

Eozynofilia

W przypadku wystąpienia **eozynofilii** zaleca się przerwanie podawania produktu leczniczego Symcloza, jeśli liczba eozynofili zwiększy się powyżej $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$); leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia **małopłytkowości** zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Symcloza, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia produktem leczniczym Symcloza może wystąpić **niedociśnienie ortostatyczne** z omdleniami lub bez omdleń. W rzadkich przypadkach może dojść do głębokiej zapaści, której może towarzyszyć zatrzymanie akcji serca i (lub) oddychania. Występowanie tych zdarzeń jest bardziej prawdopodobne po jednoczesnym zastosowaniu benzodiazepiny lub innych środków psychotropowych (patrz punkt 4.5), a także w trakcie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki w związku ze zbyt szybkim jej zwiększaniem; w bardzo rzadkich przypadkach zdarzenia te mogą wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki leku. Z tego względu, leczenie produktem leczniczym 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 baz danych dotyczących bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** zwłaszcza, ale nie tylko, w pierwszych dwóch miesiącach leczenia. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem. Zgłaszano także przypadki **zapalenia osierdza/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. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które ponadto mogą występować, należą objawy grypopodobne. W sytuacji, gdy podejrzewa się zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Symcloza, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

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

Zawał mięśnia sercowego

Ponadto, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki **zawału mięśnia sercowego**. Zawał mięśnia sercowego może być przyczyną zgonu. W większości tych przypadków ustalenie związku przyczynowego było trudne, z uwagi na ciężką współistniejącą chorobę serca i inne możliwe przyczyny.

Wydłużenie odstępu QT

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

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

Zdarzenia niepożądane w obrębie naczyń mózgowych

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano średnio 3-krotne zwiększenie ryzyka 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. Kłozapina 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 unikać unieruchomienia pacjentów.

Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących 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 (patrz punkt 4.2) i, w razie potrzeby, podać leki przeciwpadaczkowe.

Działanie przeciwocholinergiczne

Symcloza ma działanie przeciwocholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **powiększenia gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości 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** (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach antycholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia.

Gorączka

Podczas leczenia produktem leczniczym 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 wymaga kontynuacji leczenia przeciwcukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego leku. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia klozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

Dyslipidemia

U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym 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. Zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

Efekt z odbicia, objawy po przerwaniu leczenia

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

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować produkt leczniczy 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 klinicznie istotne zwiększenie wartości prób czynnościowych wątroby (ponad 3-krotność górnej granicy normy) lub jeśli wystąpi żółtaczka, leczenie produktem leczniczym Symcloza należy przerwać. Leczenie można wznowić (patrz „Wznowienie leczenia” w punkcie 4.2) wyłącznie po normalizacji wyników prób czynnościowych wątroby. W takich przypadkach, po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Symcloza, konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności wątroby.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych zaleca się rozpoczynanie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2). Podczas leczenia produktem 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 wystarczających danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

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

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

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

Środki ostrożności w tym modyfikacja dawkowania

Symcloza może nasilać ośrodkowe działania leków hamujących czynność OUN, takich jak opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Zaleca się szczególną ostrożność, gdy leczenie produktem leczniczym Symcloza rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne środki psychotropowe. Pacjentów tych może dotyczyć zwiększone ryzyko zapaści

krążeniowej, która w rzadkich przypadkach może być głęboka i może prowadzić do zatrzymania serca i (lub) oddychania. Nie jest jasne, czy zapaści krążeniowej lub oddechowej można zapobiec przez modyfikację dawkowania.

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

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

Jednoczesne podawanie substancji hamujących działanie niektórych izoenzymów cytochromu P450 może zwiększać stężenie klozapiny, co może spowodować konieczność zmniejszenia dawki klozapiny, aby zapobiec działaniom niepożądanym. Ma to większe znaczenie w przypadku inhibitorów CYP 1A2, takich jak kofeina (patrz niżej), perazyna oraz selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny fluwoksamina. Niektóre inne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna, paroksetyna i w mniejszym stopniu sertralina, należą do inhibitorów CYP 2D6 i dlatego występowanie istotnych interakcji farmakokinetycznych z klozapiną jest mniej prawdopodobne. Podobnie, mało prawdopodobne jest występowanie interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP 3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, erytromycyna i inhibitory proteazy, jednakże istnieją doniesienia o ich występowaniu. Hormonalne środki antykoncepcyjne (w tym skojarzenie estrogenu i progesteronu lub tylko progesteron) są inhibitorami CYP 1A2, CYP 3A4 i CYP 2C19. Z tego względu rozpoczęcie bądź przerwanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, może wymagać dostosowania dawki klozapiny indywidualnie dla każdej pacjentki. Ze względu na to, że stężenie klozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może być konieczna modyfikacja dawkowania klozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. Po nagłym przerwaniu palenia papierosów, stężenie klozapiny w osoczu może się zwiększyć, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

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

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

Inne

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

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

Zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne substancje będące inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. Dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych

interakcji z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, pochodnymi fenotiazyny i lekami przeciwarytmicznymi klasy Ic, o których wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6.

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

Zestawienie najważniejszych interakcji z produktem leczniczym Symcloza podano w Tabeli 2 poniżej. Nie jest to wyczerpująca lista interakcji.

Tabela 2 Wykaz najczęstszych interakcji z produktem leczniczym Symcloza.

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