

Alkohol, IMAO, leki o działaniu hamującym na OUN, w tym opioidowe leki przeciwbólowe i benzodiazepiny	Nasilenie działań ośrodkowych. Addycyjne działanie hamujące na OUN oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, gdy klopapina stosowana jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się zachowanie ostrożności, gdy produkt leczniczy Symcloza stosowany jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Należy ostrzec pacjentów przed możliwością addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.
Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np. warfaryna i digoksyna)	Symcloza może spowodować zwiększenie osocznego stężenia tych leków, ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza.	Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z zastosowaniem tych leków, a dawkę leków wiążących się z białkami należy w razie konieczności zmodyfikować.
Fenytoina	Dodanie fenytoiny do schematu leczenia produktem Symcloza może spowodować zmniejszenie stężenia klopapiny w osoczu.	W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany w celu wykrycia zaostżenia lub nawrotu objawów psychiatrycznych.
Lit	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.	Obserwacja w celu wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego.
Induktory CYP 1A2 (np. omeprazol)	Jednoczesne stosowanie może zmniejszać stężenie klopapiny.	Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie skuteczności działania klopapiny.
Inhibitory CYP 1A2 np. fluwoksamina, kofeina, cyprofloksacyna, perazyna lub hormonalne środki antykoncepcyjne (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klopapiny.	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania produktów leczniczych hamujących CYP1A2 lub CYP3A4, ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klopapiny. Efekt zahamowania CYP2C19 może być niewielki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania klopapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Dlatego należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Symcloza kobiecie w czasie ciąży.

U noworodków matek przyjmujących produkty lecznicze przeciwpsychotyczne (w tym Symcloza) w trzecim tryestrze ciąży istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia, które mogą różnić się nasileniem i czasem

utrzymywania się po porodzie. Istnieją doniesienia o wystąpieniu pobudzenia, wzmożonego napięcia mięśniowego, obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i trudności w karmieniu u tych noworodków. W związku z tym, noworodki należy starannie monitorować.

Karmienie piersią

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

Płodność

Ograniczone dane dotyczące wpływu klozapiny na płodność u ludzi są niejednoznaczne. U samców i samic szczurów klozapina podawana w dawce do 40 mg/kg m.c., co odpowiada dawce dla ludzi 6,4 mg/kg m.c. lub około 1/3 maksymalnej dopuszczalnej dawki dla osoby dorosłej, nie miała wpływu na płodność.

Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany leczenia innym przeciwpsychotycznym produktem leczniczym na leczenie produktem leczniczym Symcloza może powrócić prawidłowe miesiączkowanie. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na działanie uspokajające i obniżające próg drgawkowy produktu leczniczego Symcloza, należy unikać wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najcięższymi działaniami niepożądanymi klozapiny jest agranulocytoza, napady padaczkowe, powikłania sercowo-naczyniowe i gorączka (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność/sedacja, zawroty głowy, częstoskurcz, zaparcie i nadmierne wydzielanie śliny.

Dane z badań klinicznych wykazały, że różny odsetek pacjentów leczonych klozapiną (od 7,1 do 15,6%) przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem wyłącznie tych zdarzeń, które z racjonalnych powodów mogły być przypisane stosowaniu klozapiny. Do częstszych zdarzeń uważanych za przyczyny przerwania leczenia należały leukopenia, senność, zawroty głowy (z wyjątkiem układowych zawrotów głowy) oraz zaburzenia psychiatryczne.

Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem produktu leczniczego Symcloza wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Pomimo iż agranulocytoza zasadniczo ustępuje po zaprzestaniu leczenia, jednak może spowodować posocznicę i doprowadzić do śmierci pacjenta. Ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie, konieczne jest monitorowanie liczby leukocytów (patrz punkt 4.4). W Tabeli 3 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia produktem leczniczym Symcloza.

Tabela 3: Szacowana częstość agranulocytozy¹

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

¹ Według UK Clozapine Patient Monitoring Service - rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001

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

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w UK Clozapine Patient Monitoring Service - rejestrze zdarzeń w okresie całego życia pacjentów (0-11,6 lat pomiędzy 1989 i 2001) wynosi 0,78%. Większość przypadków (około 70%) występuje w pierwszych 18 tygodniach leczenia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podczas leczenia kłozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju lub nasilenia istniejącej cukrzycy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy prowadzącej do kwasicy ketonowej lub śpiączki hiperosmolarnej u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie. Przerwanie leczenia kłozapiną najczęściej powodowało normalizację stężenia glukozy, a w kilku przypadkach ponowne podanie kłozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy nieinsulinozależnej, jednak hiperglikemię obserwowano również u pacjentów bez znanych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych działań niepożądanych należy senność, sedacja oraz zawroty głowy.

Symcloza może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Produkt leczniczy obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać drgawki miokloniczne lub napady uogólnione. Objawy te są bardziej prawdopodobne po szybkim zwiększeniu dawki oraz u pacjentów ze współistniejącą padaczką. W takich przypadkach dawkę produktu leczniczego należy zmniejszyć i w razie konieczności, wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe. Należy unikać podawania karbamazepiny ze względu na ryzyko hamowania czynności szpiku kostnego, a w przypadku innych produktów leczniczych przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych produktem leczniczym Symcloza może wystąpić majaczenie.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Symcloza, leczonych innymi środkami przeciwpyschotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpyschotycznych, poprawiał się podczas leczenia produktem leczniczym Symcloza.

Zaburzenia serca

W czasie leczenia, a zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii, może wystąpić częstoskurcz i niedociśnienie ortostatyczne z omdleniami lub bez omdleń. Częstość występowania i nasilenie niedociśnienia zależy od częstości i stopnia zwiększania dawki. Podczas leczenia kłozapiną zgłaszano przypadki występowania zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U niewielu pacjentów leczonych produktem leczniczym Symcloza występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpyschotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamek T, które normalizują się po przerwaniu leczenia kłozapiną. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest jasne. Ponieważ zaburzenia takie widuje się u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, należy wziąć pod uwagę możliwość takiego rozpoznania.

Zgłaszano pojedyncze przypadki arytmii, zapalenia osierdza lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki śmiertelne. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych 2 miesiącach po rozpoczęciu leczenia kłozapiną. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego zgłaszano przypadki współwystępowania eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdza lub wysięku osierdziowego. Nie wiadomo jednak, czy eozynofilia jest wiarygodnym czynnikiem prognostycznym zapalenia mięśnia sercowego.

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii należą częstoskurcz utrzymujący się w spoczynku, kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które mogą ponadto występować, należą objawy grypopodobne.

Znane są przypadki nagłych, niewyjaśnionych zgonów wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, otrzymujących konwencjonalne leki przeciwpyschotyczne, lecz również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, nieotrzymujących żadnych leków. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących kłozapinę.

Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Zaburzenia układu oddechowego

Bardzo rzadko obserwowano depresję oddechową lub zatrzymanie oddychania z towarzyszącą zapaścią krążeniową lub bez zapaści krążeniowej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często występują zaparcia i nadmierne wydzielanie śliny, a często – nudności i wymioty. Bardzo rzadko obserwuje się niedrożność jelit (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach leczenie produktem leczniczym Symcloza może być związane z dysfagią. Możliwe jest aspirowanie połkniętego pokarmu do dróg oddechowych może się zdarzyć u pacjentów z dysfagią lub w wyniku

ostrego przedawkowania.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Może wystąpić przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a w rzadkich przypadkach – zapalenie wątroby i żółtaczką cholestatyczną. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie produktem leczniczym Symcloza należy przerwać (patrz punkt 4.4). Zgłaszano rzadkie przypadki występowania ostrego zapalenia trzustki.

Zaburzenia nerek

Zgłaszano pojedyncze przypadki ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, związanego z leczeniem produktem leczniczym Symcloza.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu priapizmu.

Zaburzenia ogólne

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

Obserwowano ostre reakcje związane z przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

W tabeli poniżej (Tabela 4) zestawiono działania niepożądane, o których informacje pochodzą ze spontanicznych doniesień lub z badań klinicznych.

Tabela 4: Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych w doniesieniach spontanicznych i podczas badań klinicznych.
Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	Leukopenia/zmniejszenie liczby leukocytów/neutropenia, eozynofilia, leukocytoza
Niezbyt często	Agranulocytoza
Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Małopłytkowość, nadpłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocytoklastyczne zapalenie*
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	

Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy
Bardzo rzadko	Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Dyzartria
Niezbyt często	Dystymia
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Senność, sedacja, zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/drgawki/drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzya, drżenie, sztywność, ból głowy
Niezbyt często	Złośliwy zespół neuroleptyczny
Rzadko	Splątanie, majaczenie
Bardzo rzadko	Późne dyskinezy, objawy obsesyjno-kompulsyjne
Częstość nieznana	Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurothotonus (niekontrolowane wyginanie ciała w jedną stronę)*
Zaburzenia oka	
Często	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	
Bardzo często	Tachykardia
Często	Zmiany w EKG
Rzadko	Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy
Bardzo rzadko	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego, który może być śmiertelny*, ból w klatce piersiowej/dusznica bolesna*
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie
Rzadko	Zakrzepica z zatorowością
Częstość nieznana	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Rzadko	Aspirowanie pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej
Częstość nieznana	Upośledzenie drożności nosa*

Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny
Często	Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej
Rzadko	Dysfagia
Bardzo rzadko	Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ wklínowanie kałowe, powiększenie ślinianek przyusznych
Częstość nieznana	Biegunka*, uczucie dyskomfortu w podbrzuszu/ zgaga/niestrawność*, zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Rzadko	Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna
Bardzo rzadko	Piorunująca martwica wątroby
Częstość nieznana	Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność, zwłóknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepieniem wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Odczyny skórne
Częstość nieznana	Zaburzenia pigmentacji*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Oslabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczeń rumieniowaty*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu
Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Częstość nieznana	Niewydolność nerek*, moczenie nocne*
Ciąża, połóg i okres poporodowy	
Częstość nieznana	Zespół odstawienia u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko	Priapizm
Częstość nieznana	Wytrysk wsteczny*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu/ regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia
Bardzo rzadko	Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie

Badania diagnostyczne	
Rzadko	Zwiększona aktywność CPK

* Działania niepożądane leku w okresie po wprowadzeniu do obrotu pochodzące z doniesień spontanicznych oraz przypadki opisane w piśmiennictwie.

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z częstoskurczem komorowym *typu Torsades de pointes*, chociaż nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem leku.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Z dotychczas otrzymanych doniesień, w przypadkach ostrego umyślnego lub przypadkowego przedawkowania kłozapiny, których skutki są znane, śmiertelność wynosiła około 12%. Większość zgonów była związana z niewydolnością serca lub zachłystowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek większych niż 2 000 mg. Istnieją doniesienia o pozytywnym wyniku leczenia przedawkowania u pacjentów, którzy przyjęli dawki większe niż 10 000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nieprzyjmujących wcześniej kłozapiny, zażycie dawek wynoszących zaledwie 400 mg doprowadziło do zagrażających życiu stanów śpiączki, a w jednym przypadku do śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z zakresu od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę bez skutków śmiertelnych.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

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

Leczenie

Brak jest specyficznej odtrutki dla produktu leczniczego Symcloza.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego w ciągu pierwszych 6-ciu godzin po zażyciu produktu leczniczego. Dializa otrzewnowa lub hemodializa w leczeniu przedawkowania wydaje się nie być skuteczna. Należy prowadzić leczenie objawowe w warunkach ciągłego monitorowania czynności serca, oddychania, równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. W leczeniu niedociśnienia należy unikać podawania adrenalinę ze względu na ryzyko wystąpienia odwrotności efektu presyjnego adrenalinę.

Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionych reakcji pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 5 dni po przedawkowaniu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpsychotyczne: diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC: N05A H02.

Mechanizm działania

Wykazano, że Symcloza jest lekiem przeciwpsychotycznym, różniącym się od klasycznych produktów leczniczych z tej grupy.

W badaniach farmakologicznych związek nie powoduje katalepsji ani nie hamuje stereotypowych zachowań wywołanych przez apomorfinę lub amfetaminę. Charakteryzuje się słabym działaniem blokującym receptory dopaminowe D₁, D₂, D₃ i D₅, jednak wykazuje silne działanie wobec receptora D₄.

Działanie farmakodynamiczne

Klozapina wykazuje silne działanie alfa-adrenolityczne, przeciwcholinergiczne, przeciwhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Klozapina ma również właściwości przeciwserotoninergetyczne.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach klinicznych klozapina powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpsychotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie innymi produktami leczniczymi. W takich przypadkach klozapina okazała się skuteczna w łagodzeniu zarówno pozytywnych jak i negatywnych objawów schizofrenii, głównie w krótkoterminowych próbach klinicznych. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 319 pacjentów opornych na leczenie, którym klozapinę podawano przez 12 miesięcy, klinicznie istotną poprawę obserwowano u 37% pacjentów w pierwszym tygodniu leczenia oraz dodatkowo u 44% pacjentów pod koniec 12-miesięcznej terapii. Poprawę rozumiano jako zmniejszenie wyników o około 20% w skali Brief Psychiatric Rating Score (Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej). Ponadto opisano poprawę w niektórych aspektach zaburzeń funkcji poznawczych.

W porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi klozapina powoduje mniej objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzja. W przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwpsychotycznych, klozapina nie powoduje lub powoduje niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny, co pozwala uniknąć takich działań niepożądanych jak ginekomastia, brak miesiączkowania, mlekotok i impotencja.

Potencjalnie ciężkimi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez klozapinę są granulocytopenia i agranulocytoza, występujące z szacunkową częstością odpowiednio 3% i 0,7%. Ze względu na ryzyko tych działań, podawanie produktu leczniczego Symcloza należy ograniczyć do pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie i pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, u których inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1) i u których można regularnie wykonywać badania hematologiczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym klozapina jest wchłaniana w 90 do 95%; prędkość i stopień wchłaniania leku są niezależne od przyjmowanego pokarmu.

Klozapina podlega efektowi pierwszego przejścia w umiarkowanym stopniu, w wyniku czego jego bezwzględna biodostępność wynosi 50 do 60%.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym, w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, maksymalne stężenia we krwi osiągane są po średnio około 2,1 h (zakres: 0,4 do 4,2 h), a objętość dystrybucji wynosi 1,6 l/kg. Klozapina wiąże się z białkami osocza w 95%.

Metabolizm

Klozapina przed wydalaniem jest niemal całkowicie metabolizowana przez CYP1A2 i CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6. Z głównych metabolitów produktu leczniczego, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie klozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej.

Eliminacja

Eliminacja leku przebiega dwufazowo, a średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 12 h (zakres: 6-26 h). Po podawaniu pojedynczych dawek wynoszących 75 mg, średni okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 7,9 h; okres ten wydłużył się do 14,2 h po osiągnięciu stanu stacjonarnego po podaniu dawek 75 mg codziennie przez 7 dni.

W moczu i kale stwierdza się zaledwie śladowe ilości leku w postaci niezmienionej, około 50% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a 30% - z kałem.

Liniowość lub nieliniowość

Zwiększenie dawki z 37,5 mg do 75 mg i 150 mg dwa razy na dobę powodowało w stanie stacjonarnym w sposób liniowo proporcjonalny do dawki zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz zwiększenie maksymalnych i minimalnych stężeń w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i rakotwórczości (toksyczne działania na reprodukcję, patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 50, 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25 mg 24746
50 mg 24747
100 mg 24748
200 mg 24749

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018.05.17

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2018.05.17