

Klozapin může vyvolávat agranulocytózu. Jeho užití musí být omezeno na pacienty:

- kteří trpí schizofrenií a jsou rezistentní nebo nesnášejí antipsychotika nebo na psychotické pacienty s Parkinsonovou chorobou v případě selhání jiných léčebných strategií (viz bod 4.1);
- kteří mají normální počáteční počet leukocytů (počet leukocytů  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) a absolutní počet neutrofilů (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ); a
- u kterých může být pravidelně prováděna kontrola bílého krevního obrazu a absolutního počtu neutrofilů (ANC) následovně: po dobu prvních 18 týdnů léčby každý týden, dále nejméně jednou za 4 týdny po dobu léčby. Sledování krevního obrazu musí pokračovat po celou dobu léčby a ještě 4 týdny po kompletním ukončení léčby klozapinem (viz bod 4.4).

Lékař, který předepisuje přípravek, musí plně dodržet výše uvedená bezpečnostní opatření. Při každé návštěvě musí být pacientovi, který užívá klozapin, připomenuto, že při jakémkoliv příznaku infekčního onemocnění musí neprodleně vyhledat lékaře. Zvláštní pozornost musí být věnována příznakům podobným chřipce, jako jsou horečka nebo bolest v krku a jiné projevy infekčního onemocnění, které mohou ukazovat na výskyt neutropenie (viz bod 4.4).

Klozapin musí být podáván pod přísným lékařským dohledem v souladu s oficiálními doporučeními (viz bod 4.4).

#### **Myokarditida**

Podávání klozapinu je doprovázeno zvýšeným rizikem výskytu myokarditidy, která může být ve vzácných případech i fatální. Riziko myokarditidy je nejvyšší v prvních 2 měsících léčby. Vzácně byly hlášeny fatální případy kardiomyopatie (viz bod 4.4).

Výskyt myokarditidy nebo kardiomyopatie lze očekávat zvláště u pacientů s anamnézou klidové, přetrvávající tachykardie, především v prvních 2 měsících léčby, a/nebo s palpitacemi, arytmiemi, bolestí na hrudi a dalšími známkami a příznaky srdečního selhání (např. nevysvětlitelná únava, dušnost, zrychlené dýchání) nebo příznaky imitující infarkt myokardu (viz bod 4.4).

V případě podezření na myokarditidu nebo kardiomyopatii musí být léčba klozapinem okamžitě ukončena a pacient neprodleně odeslán na kardiologii (viz bod 4.4).

Pacienti, u kterých se po léčbě klozapinem objevila myokarditida nebo kardiomyopatie, nesmějí být znovu klozapinem léčeni (viz body 4.3 a 4.4).

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Clozapine Aristo 25 mg tablety  
Clozapine Aristo 100 mg tablety

### **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Clozapine Aristo 25 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje 25 mg klozapinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 53 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Clozapine Aristo 100 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 100 mg klozapinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 214 mg laktózy (ve formě monohydrátu laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

*Clozapine Aristo 25 mg*

Tableta

Světle žluté, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 6 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu je možno rozdělit na stejné dávky.

*Clozapine Aristo 100 mg*

Tableta

Světle žluté, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 10 mm s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba pacientů s rezistentní formou schizofrenie

Přípravek Clozapine Aristo je indikován k léčbě pacientů s rezistentní formou schizofrenie a pacientů se schizofrenií, kteří mají závažné, neléčitelné neurologické nežádoucí účinky na ostatní antipsychotika, včetně atypických antipsychotik.

Rezistence na léčbu je definována jako nedostatečné klinické zlepšení, navzdory podávání nejméně dvou rozdílných antipsychotik, včetně atypických, v dostatečných dávkách po odpovídající dobu.

Psychóza během Parkinsonovy choroby

Přípravek Clozapine Aristo je také indikován v průběhu Parkinsonovy choroby u pacientů s psychotickými poruchami, u kterých standardní léčba selhala.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Dávkování

Dávkování musí být stanoveno individuálně. Každý pacient musí dostávat nejnižší účinnou dávku. Pro dávky nerealizovatelné/nedosažitelné s jednou silou, je k dispozici jiná síla tohoto přípravku. Opatrná titrace a rozdělené dávkovací schéma je nezbytné k minimalizaci rizika hypotenze, epileptických záchvatů a sedace.

Zahájení léčby klozapinem musí být omezeno na pacienty s počtem leukocytů  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) a ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) v rozmezí standardních normálních hodnot.

Úprava dávkování je indikována u pacientů užívajících léky, které mohou vyvolávat farmakodynamické a farmakokinetické interakce s klozapinem, jako jsou benzodiazepiny nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (viz bod 4.5).

#### Přechod z předchozí antipsychotické léčby na klozapin

Obecně se nedoporučuje kombinovat klozapin s jinými antipsychotiky. Před zahájením léčby klozapinem se doporučuje nejdříve současnou perorální antipsychotickou léčbu snížit nebo vysadit postupným snižováním dávky.

Doporučené dávkování:

#### Léčba pacientů s rezistentní formou schizofrenie

##### *Zahájení léčby*

První den léčby má být zahajovací dávka 12,5 mg jednou nebo dvakrát denně, druhý den 25 mg jednou nebo dvakrát denně. Pokud je dávka dobře snášena, mohou být denní dávky pomalu zvyšovány o 25 až 50 mg denně tak, aby se v průběhu 2-3 týdnů dosáhlo denní dávky až do 300 mg. Poté, vyžaduje-li to stav pacienta, lze denní dávku zvyšovat o 50–100 mg dvakrát týdně, nebo spíše v týdenních intervalech.

##### *Terapeutické rozmezí dávek*

U většiny pacientů lze antipsychotický účinek očekávat při dávce 200–450 mg/den rozdělené do několika dílčích dávek. Celková denní dávka může být rozdělena během dne nerovnoměrně a to tak, že nejvyšší dávku podáváme před spaním.

##### *Maximální dávka*

K zajištění plného terapeutického účinku je jen u minima pacientů potřeba podávat větší dávky. V těchto případech je přípustné rozvážné zvyšování dávek (ne o více než 100 mg) maximálně do 900 mg/den. Avšak je třeba mít na mysli, že se při dávkách nad 450 mg/den mohou častěji objevit nežádoucí účinky (zvláště epileptické záchvaty).

##### *Udržovací dávka*

Po dosažení maximálního terapeutického účinku může být mnoho pacientů udržováno na nižších dávkách. Doporučuje se tedy dávky postupně opatrně snižovat. Léčba má trvat alespoň 6 měsíců. Jestliže denní dávka nepřesahuje 200 mg denně, je vhodné ji podávat celou před spaním.

##### *Ukončení léčby*

V případě plánovaného ukončení léčby klozapinem se doporučuje postupně snižovat dávku po dobu 1-2 týdnů. Pokud je nutné léčbu ukončit náhle, má být pacient pečlivě sledován kvůli možnému výskytu reakce z vysazení (viz bod 4.4).

##### *Znovuzahájení léčby*

U pacientů, kteří přerušili léčbu klozapinem na více než 2 dny, má být léčba první den znovu zahájena dávkou 12,5 mg jednou až dvakrát denně. Je-li tato dávka dobře snášena, je možné dávku titrovat na terapeutickou hladinu rychleji, než tomu bylo při původním zahájení léčby. Nicméně, u každého pacienta, u kterého došlo při zahajovací dávce k zástavě dechu či srdeční akce (viz bod 4.4), ale poté byla dávka úspěšně dotitrována na terapeutickou dávku, má být při opakovaném zahájení léčby dávka zvyšována zvláště opatrně.

#### Psychotické poruchy vyskytující se v průběhu Parkinsonovy choroby v případech, kdy standardní léčba selhala

##### *Zahájení léčby*

Zahajovací dávka nesmí překročit 12,5 mg denně, užívá se večer. Následné zvýšení musí být provedeno po 12,5 mg, maximálně 2krát týdně, do maximální dávky 50 mg, které nemá být dosaženo před koncem druhého týdne. Celková denní dávka má být podávána jednorázově, přednostně večer.

#### *Terapeutické rozmezí dávek*

Průměrná účinná denní dávka je obvykle 25 až 37,5 mg/den. V případě, že při léčbě dávkou 50 mg po dobu jednoho týdne není dosaženo uspokojivé terapeutické odpovědi, může být dávka opatrně zvýšena o 12,5 mg/týden.

#### *Maximální dávka*

Dávka 50 mg může být překročena jen ve výjimečných případech a maximální dávka 100 mg/den nesmí být nikdy překročena.

V případě, že se vyskytne ortostatická hypotenze, nadměrný útlum nebo zmatenost, má být zvyšování dávky omezeno nebo odloženo. Během prvních týdnů léčby má být sledován krevní tlak.

#### *Udržovací dávka*

Při dosažení kompletní remise psychotických symptomů po dobu nejméně dvou týdnů je možné zvýšení antiparkinsonické léčby, pokud je to podle motorického stavu pacienta indikováno. Jestliže má tento přístup za následek návrat psychotických projevů, může být dávka klozapinu zvýšena o 12,5 mg/týden, maximálně však do dávky 100 mg/den. Tuto dávku je možné užívat jednorázově nebo rozdělenou do dvou dávek (viz výše).

#### *Ukončení léčby*

Doporučuje se postupně snižovat dávku o 12,5 mg minimálně během jednoho týdne (raději však během dvou týdnů).

Při výskytu neutropenie nebo agranulocytózy musí být léčba okamžitě přerušena tak (viz bod 4.4). V takovéto situaci je podstatné pečlivé psychiatrické sledování, protože může rychle dojít návratu symptomů.

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce jater*

Pacienti s poruchou funkce jater mají dostávat klozapin s opatrností spolu s pravidelnou kontrolou jaterních testů (viz bod 4.4).

##### *Pediatrická populace*

Žádné studie u pediatrické populace nebyly prováděny. Bezpečnost a účinnost klozapinu nebyla u dětí a dospívajících do 16 let dosud stanovena. U této populace nemá být přípravek používán, dokud nebudou k dispozici další údaje.

##### *Pacienti ve věku 60 let a starší*

Doporučuje se zvláště nízká zahajovací dávka (12,5 mg jednou denně první den) a následné zvyšování dávky omezit na 25 mg/den.

#### Způsob podání

Přípravek Clozapine Aristo je určen k perorálnímu podání. Tableta se polyká a zapíjí se vodou.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.
- Pacienti, u kterých není možná pravidelná kontrola krevního obrazu.
- Toxická nebo idiosynkratická granulocytopenie/agranulocytóza v anamnéze (s výjimkou granulocytopenie/agranulocytózy vyvolané předchozí chemoterapií)
- Agranulocytóza vyvolaná klozapinem v anamnéze

- Léčba klozapinem nesmí být zahájena současně s látkami, o kterých je známo, že mohou vyvolat agranulocytózu; je též potřeba zabránit současnému užívání depotních antipsychotik.
- Snížená funkce kostní dřeně
- Nedostatečně stabilizovaná epilepsie
- Alkoholové a jiné toxické psychózy, intoxikace léky, komatózní stavy
- Oběhové selhání a/nebo útlum CNS jakékoliv etiologie
- Těžké onemocnění ledvin nebo srdce (např. myokarditida)
- Aktivní onemocnění jater doprovázené nauzeou, anorexií nebo žloutenkou; progresivní jaterní onemocnění, jaterní selhání
- Paralytický ileus

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Agranulocytóza

Klozapin může vyvolat agranulocytózu. Výskyt agranulocytózy a úmrtnost u pacientů s agranulocytózou se výrazně snížily od zavedení sledování počtu leukocytů (WBC) a absolutního počtu neutrofilů (ANC). Následující preventivní opatření jsou proto povinná a mají být prováděna v souladu s oficiálními doporučeními.

V důsledku rizik spojených s léčbou klozapinem je jeho podání omezeno na pacienty, jimž je tato léčba indikována, jak je definováno v bodě 4.1 a:

- Kteří mají při zahájení léčby normální počet leukocytů ( $WBC \geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ )) a neutrofilů ( $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) a
- u kterých může být pravidelně prováděna kontrola WBC a ANC po dobu prvních 18 týdnů léčby každý týden, dále nejméně jednou za 4 týdny po dobu léčby. Sledování krevního obrazu musí pokračovat po celou dobu léčby a ještě 4 týdny po kompletním ukončení léčby klozapinem.

Před zahájením léčby klozapinem mají mít pacienti vyšetřen krevní obraz (viz „agranulocytóza“), má být zjištěna anamnéza a provedeno fyzikální vyšetření. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění nebo abnormálními kardiologickými nálezy při fyzikálním vyšetření mají být odesláni ke specialistovi na další vyšetření, která mohou zahrnovat EKG, a pacient má být léčen pouze v případě, že očekávaný přínos léčby zjevně převáží nad riziky (viz bod 4.3). Ošetřující lékař má před léčbou zvážit provedení EKG.

Předepisující lékaři musí plně dodržovat požadovaná bezpečnostní opatření.

Před zahájením léčby musí lékaři podle svých nejlepších znalostí zajistit, že se u pacienta dříve nevyskytla nežádoucí hematologická reakce na klozapin, která si vyžádala přerušení léčby. Lék nemá být předepsán na dobu delší, než je interval mezi dvěma po sobě následujícími krevními obrazy.

Léčba přípravkem Clozapine Aristo musí být vysazena, pokud je buď  $WBC \geq 3000/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) nebo  $ANC \geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) a to v jakémkoliv období léčby přípravkem Clozapine Aristo. Pacienti, u kterých byl klozapin vysazen z důvodu deficitu WBC nebo ANC, nesmí být znovu léčeni klozapinem.

Při každém kontrolním vyšetření je třeba pacientům připomenout, aby kontaktovali svého lékaře okamžitě při objevení se jakýchkoliv známek rozvíjející se infekce. Zvláštní pozornost má být věnována chřipkovým potížím, jako je horečka, bolest v krku a jiným příznakům infekce, které mohou být známkou neutropenie. Pacienti a jejich pečovatelé musí být informováni, že v případě, pokud se objeví jakákoliv známka infekce, je nutno okamžitě podstoupit stanovení krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem. Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby si vedli záznamy o všech krevních výsledcích pacientů a podnikli veškerá nezbytná opatření, která zabrání náhodné opětovné léčbě těchto pacientů v budoucnu.

Pacienti s anamnézou primárních poruch kostní dřeně mohou být léčeni jen v případě, že přínos převáží riziko. Před zahájením léčby mají být pečlivě vyšetřeni hematologem. Pacientům s nízkými počty leukocytů v důsledku benigní etnické neutropenie má být věnována zvláštní pozornost a léčba klozapinem může být zahájena pouze se souhlasem hematologa.

#### Monitorování počtu leukocytů (WBC) a neutrofilů (ANC)

WBC a krevní obraz s diferenciálním rozpočtem musí být provedeny během 10 dnů před zahájením léčby klozapinem, aby se zajistilo, že klozapinem budou léčeni jen pacienti s normálním WBC a ANC (WBC  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) a neutrofilů (ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Po zahájení léčby klozapinem musí být pravidelně každý týden po dobu prvních 18 týdnů, dále pak přinejmenším každé 4 týdny, testován a sledován WBC a ANC.

Sledování musí pokračovat ještě 4 týdny po kompletním ukončení léčby klozapinem nebo do upravení hematologických parametrů (viz bod „Nízký počet WBC a/nebo ANC“ níže). Při každé návštěvě musí být pacientům připomenuto, že musí okamžitě kontaktovat ošetřujícího lékaře, pokud se objeví jakékoliv známky infekce, jako je horečka, bolest v krku nebo příznaky podobné chřipce. V takovém případě je potřeba okamžitě stanovit WBC a krevního obraz s diferenciálním rozpočtem.

#### Nízký počet WBC a/nebo ANC

Pokud dojde během prvních 18 týdnů léčby klozapinem k poklesu WBC mezi  $3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) a  $3000/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) nebo poklesu ANC mezi  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) a  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), musí být hematologické zhodnocení prováděno alespoň dvakrát týdně do doby, než se hodnoty WBC a ANC stabilizují na  $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) a  $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), nebo výše.

Okamžité přerušení léčby klozapinem je povinné, pokud během léčby dojde k poklesu WBC pod  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) a ANC  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ). Stanovení WBC a diferenciální rozpočet pak mají být prováděny denně a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky podobné chřipce či jiné známky infekce. Doporučuje se potvrdit krevní hodnoty dvěma měřeními ve dvou po sobě následujících dnech, nicméně klozapin má být vysazen již po prvním měření. Po vysazení klozapinu je nutné hematologické sledování až do úpravy hematologických parametrů.

**Tabulka 1**

Počet krvinek		Požadovaná opatření
WBC/ $\text{mm}^3$ (/l)	ANC/ $\text{mm}^3$ (/l)	
$\geq 3500/\text{mm}^3$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000/\text{mm}^3$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Pokračovat v léčbě klozapinem
Mezi $\geq 3000$ a $< 3500$ ( $\geq 3,0 \times 10^9$ a $< 3,5 \times 10^9$ )	Mezi $\geq 1500$ a $< 2000$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ a $< 2,0 \times 10^9$ )	Pokračovat v léčbě klozapinem, 2krát týdně kontrolovat krevní obraz, dokud se počet nestabilizuje nebo nestoupne
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Okamžitě přerušit léčbu klozapinem, kontrola krevního obrazu denně, dokud se hematologické abnormality neupraví, sledovat infekce. Nikdy nepodávat pacientovi lék znovu

**Pokud je klozapin vysazen a WBC dále klesne pod  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) nebo ANC klesne pod  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), musí být léčba tohoto stavu vedena zkušeným hematologem.**

#### Ukončení léčby z hematologických důvodů

U pacientů, kterým byla léčba přerušena v důsledku nedostatku WBC nebo ANC (viz výše), nesmí být léčba obnovena.

Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby si vedli záznamy o všech krevních výsledcích pacientů a podnikli veškerá nezbytná opatření, která zabrání náhodné opětovné léčbě těchto pacientů v budoucnu.

### Ukončení léčby z jiných důvodů

U pacientů léčených klozapinem po dobu více než 18 týdnů, u kterých byla léčba přerušena na dobu více než 3 dny, ale méně než 4 týdny, má být krevní obraz týdně kontrolován (WBC a ANC) po dobu dalších 6 týdnů. Pokud se nevyskytly hematologické abnormality, může kontrola pokračovat ve 4týdenních intervalech. Pokud byla léčba klozapinem přerušena na 4 týdny nebo déle, má být krevní obraz pacienta kontrolován týdně po dobu následujících 18 týdnů léčby za postupné opětovné titrace dávky (viz bod 4.2).

### Další opatření

#### Eosinofilie

V případě výskytu **eosinofilie**, kdy je počet eosinofilů vyšší než 3000/mm<sup>3</sup> (3,0 x 10<sup>9</sup>/l), se doporučuje léčbu klozapinem přerušit a zahájit ji znovu teprve, až počet klesne pod hodnotu 1000/mm<sup>3</sup> (1,0 x 10<sup>9</sup>/l).

#### Trombocytopenie

V případě **trombocytopenie**, kdy hodnota trombocytů klesne pod 50000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/l), se doporučuje léčbu klozapinem přerušit.

#### Kardiovaskulární poruchy

Během léčby klozapinem se může objevit **ortostatická hypotenze** provázená synkopou nebo bez ní. Vzácně se kolaps může prohloubit a může být doprovázen srdeční a/nebo dechovou zástavou. Tyto příhody jsou pravděpodobnější při současné léčbě benzodiazepiny nebo jinými psychotropními látkami (viz bod 4.5) a během počáteční titrace v souvislosti s rychlým zvýšením dávky; velmi vzácně se mohou vyskytnout i po první dávce. Proto pacienti při zahájení léčby vyžadují pečlivý lékařský dohled. U pacientů s Parkinsonovou chorobou je nutné během prvních týdnů léčby sledovat krevní tlak v poloze ve stoje a vleže.

Analýza bezpečnostních databází naznačuje, že užívání klozapinu je spojeno se zvýšeným rizikem **myokarditidy**, zejména, nikoli však výhradně, během prvních dvou měsíců léčby. Některé případy myokarditidy byly fatální. V souvislosti s užíváním klozapinu byly také hlášeny **perikarditida/perikardiální výpotek a kardiomyopatie**; tyto zprávy zahrnují také fatální případy. Podezření na myokarditidu nebo kardiomyopatii je třeba vzít v úvahu u pacientů, kteří mají přetrvávající klidovou tachykardii, zejména v prvních dvou měsících léčby, a/nebo palpitace, arytmie, bolest na hrudi a další známky a příznaky srdečního selhání (např. nevysvětlitelná únava, dušnost, tachypnoe) nebo příznaky, které imitují infarkt myokardu. Mezi další příznaky, které mohou být kromě výše uvedených také přítomny, patří příznaky podobné chřipce. Při podezření na myokarditidu nebo kardiomyopatii je třeba léčbu klozapinem rychle ukončit a pacienta okamžitě odeslat ke kardiologovi.

U pacientů, u nichž byla během léčby klozapinem diagnostikována kardiomyopatie, se může rozvinout insuficience mitrální chlopně. Insuficience mitrální chlopně byly hlášeny u případů kardiomyopatie související s léčbou klozapinem. Při dvojrozměrné echokardiografii (2DEcho) se projevovaly jako lehká nebo středně těžká mitrální regurgitace (viz bod 4.8).

Pacientům s myokarditidou nebo kardiomyopatií způsobenou klozapinem nesmí být znovu nasazena léčba klozapinem.

#### Infarkt myokardu

V postmarketingových hlášeních se objevily případy **infarktu myokardu**, včetně fatálních případů. U těchto případů bylo těžké posoudit kauzální souvislost s léčbou vzhledem k již existujícím těžkým srdečním onemocněním a možným alternativním příčinám.

### Prodloužení QT intervalu

Podobně jako u jiných antipsychotik se doporučuje obezřetnost u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou **prodloužení QT intervalu**.

Podobně jako u jiných antipsychotik je nutná obezřetnost, pokud je klozapin předepsán s léky, které prodlužují QT interval.

### Cerebrovaskulární příhody

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s atypickými antipsychotiky u pacientů s demencí bylo zjištěno přibližně trojnásobné zvýšení **rizika cerebrovaskulárních nežádoucích účinků**. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani pro jiná antipsychotika nebo další populace pacientů. U pacientů s rizikovými faktory pro cerebrovaskulární příhodu je nutno klozapin užívat s opatrností.

### Riziko tromboembolie

Jelikož může být klozapin spojen s výskytem **tromboembolismu**, je potřeba se u těchto pacientů vyhnout imobilizaci.

V souvislosti s užíváním antipsychotik se vyskytly případy žilního tromboembolismu (VTE). Vzhledem k tomu, že u pacientů léčených antipsychotiky jsou často přítomny získané rizikové faktory pro VTE, mají být před i během léčby klozapinem tyto rizikové faktory identifikovány a následně mají být uplatněna preventivní opatření.

### Záchvaty

Pacienti s anamnézou epileptických záchvatů mají být během léčby klozapinem pečlivě monitorováni, protože byl hlášen na dávce závislý výskyt křečí. V takových případech má být dávka snížena (viz bod 4.2) a je-li to nezbytné, má být zahájena antikonvulzivní terapie.

### Anticholinergní účinky

Klozapin vykazuje anticholinergní aktivitu, která může v těle vyvolat nežádoucí účinky. Zvýšený dohled je indikován u pacientů se **zvětšením prostaty** a **glaukomem s úzkým úhlem**. Pravděpodobně kvůli těmto anticholinergním vlastnostem je léčba klozapinem dávana do souvislosti se **zhoršením střevní peristaltiky** různého stupně, **od zácpy až po střevní obstrukci, zaklínění stolice, paralytický ileus, megakolon a intestinální infarkt/ischemii** (viz bod 4.8). Ve vzácných případech mohou být tyto případy fatální. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří současně užívají léky, o kterých je známo, že způsobují zácpu (zejména ty s anticholinergními účinky, jako jsou některá antipsychotika, antidepresiva a antiparkinsonika), mají v anamnéze onemocnění tlustého střeva nebo operaci v dolní části břicha, protože mohou situaci dále zhoršit. Je životně důležité, aby byla zácpa včas diagnostikována a aktivně léčena.

### Horečka

Během léčby klozapinem může dojít k přechodnému **zvýšení teploty** nad 38 °C s vrcholem výskytu během prvních tří týdnů léčby. Teplota je obvykle benigní. Někdy může být doprovázena zvýšeným nebo sníženým WBC. Pacienti s horečkou mají být pečlivě vyšetřeni, aby byla vyloučena možnost skrytého infekčního onemocnění nebo agranulocytózy. Při vysoké horečce musí být zvážena možnost výskytu **neuroleptického maligního syndromu (NMS)**. Pokud je diagnóza NMS potvrzena, má být okamžitě přerušena léčba přípravkem Clozapine Aristo a mají být provedena odpovídající zdravotní opatření.

### Pády

Klozapin může způsobit epileptické záchvaty, somnolenci, posturální hypotenzi, motorickou a senzorickou nestabilitu, což může vyústit v pády a následně fraktury nebo jiná poranění. U pacientů s onemocněními, stavy nebo léčbou, které by mohly zhoršit tyto účinky, je třeba při zahajování



antipsychotické léčby posoudit možná rizika pádů a opakovaně je hodnotit u pacientů na dlouhodobé antipsychotické léčbě.

#### Metabolické změny

Užívání atypických antipsychotik, včetně klozapinu, je spojováno s metabolickými změnami, které mohou zvýšit kardiovaskulární/cerebrovaskulární riziko. Tyto metabolické změny mohou zahrnovat hyperglykemii, dyslipidemii a nárůst tělesné hmotnosti. Zatímco atypická antipsychotika mohou vyvolat určité metabolické změny, každý léčivý přípravek v této skupině má svůj specifický profil.

#### *Hyperglykemie*

Během léčby klozapinem byla vzácně hlášena zhoršená glukózová tolerance nebo její rozvoj či zhoršení diabetes mellitus. Mechanismus tohoto možného spojení nebyl určen. Případy závažné hyperglykemie s ketoacidóou nebo hyperosmolárním kómatem byly velmi vzácně hlášeny u pacientů bez předchozí hyperglykemie v anamnéze, některé případy byly fatální. Pokud byly dostupné následné údaje z hlášení, u většiny pacientů po vysazení klozapinu vedly k vymizení zhoršené glukózové tolerance a opětovné nasazení léčby vedlo k její rekurenci. Pacienti s diagnózou diabetes mellitus, kteří začali užívat atypická antipsychotika, mají mít pravidelně kontrolovanou hladinu glukózy v krvi. Pacienti s rizikovými faktory pro diabetes mellitus (např. obezita, rodinná anamnéza diabetu), kteří začali užívat atypická antipsychotika, mají podstoupit vyšetření glykémie nalačno na začátku léčby a pravidelně během léčby. Pacienti, u kterých se během léčby atypickými antipsychotiky rozvinou příznaky hyperglykémie, mají podstoupit vyšetření glykémie nalačno. V některých případech hyperglykémie vymizela po vysazení atypického antipsychotika; někteří pacienti však vyžadovali pokračování v antidiabetické léčbě i přes vysazení podezřelého léčivého přípravku. U pacientů, u kterých se při léčbě rozvine významná hyperglykemie, má být zváženo vysazení klozapinu.

#### *Dyslipidemie*

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky včetně klozapinu byly pozorovány nežádoucí změny u lipidů. U pacientů užívající klozapin se doporučuje klinické monitorování zahrnující vyšetření na začátku léčby a následně pravidelné sledování hladiny lipidů.

#### *Zvýšení tělesné hmotnosti*

Nárůst tělesné hmotnosti byl pozorován při užívání atypických antipsychotik včetně klozapinu. Doporučuje se klinické monitorování tělesné hmotnosti.

#### Účinky po vysazení

Po náhlém vysazení klozapinu byly hlášeny akutní reakce z vysazení, proto se doporučuje postupné vysazování. Pokud je nezbytné náhlé vysazení klozapinu (např. z důvodu leukopenie), pacient má být sledován kvůli rekurenci psychotických symptomů a symptomů spojených s cholinergním rebound fenoménem, jako je nadměrné pocení, bolest hlavy, nauzea, zvracení a průjem.

#### Zvláštní skupiny populace

##### *Porucha funkce jater*

Pacienti se stabilní poruchou funkce jater mohou klozapin užívat, musí však podstupovat pravidelnou kontrolu jaterních funkcí. Jaterní testy mají být provedeny u pacientů, u nichž se během léčby klozapinem vyvinou příznaky **poruchy jaterních funkcí** jako je nauzea, zvracení a/nebo anorexie. Je-li zvýšení hodnot jaterních testů klinicky významné (více než trojnásobek ULN), nebo objeví-li se příznaky žloutenky, musí být léčba přípravkem Clozapine Aristo přerušena. Léčbu lze obnovit (viz „Znovuzahájení léčby“ v bodě 4.2), jen pokud se hodnoty jaterních testů vrátí do normálu. V těchto případech je nezbytné po obnovení léčby klozapinem jaterní funkce pečlivě sledovat.

##### *Pacienti ve věku 60 let a starší*

U pacientů od 60 let se doporučuje zahájit léčbu nižší dávkou (viz bod 4.2).

Při léčbě klozapinem se může objevit ortostatická hypotenze a byly hlášeny případy tachykardie, někdy přetrvávající. Pacienti od 60 let, zejména pacienti s poruchou kardiovaskulárních funkcí, mohou být k těmto účinkům náchylnější.

Pacienti od 60 let mohou být také zvláště citliví na anticholinergní účinky klozapinu, jako je retence moči a zácpa.

#### Zvýšená úmrtnost u starších pacientů s demencí:

Údaje ze dvou observačních studií naznačují, že starší pacienti s demencí léčení antipsychotiky mají mírně zvýšené riziko úmrtí v porovnání s neléčenými pacienty. Neexistují dostatečné údaje, které by umožnily přesný odhad velikosti rizika a příčina zvýšeného rizika není známa.

Přípravek Clozapine Aristo není schválen k léčbě poruch chování spojených s demencí.

#### Přípravek Clozapine Aristo obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Kontraindikace pro současné použití

Současně s klozapinem nesmějí být podávány přípravky, o kterých je známo, že mají významný potenciál způsobit útlum kostní dřeně (viz bod 4.3).

Depotní antipsychotika s dlouhodobým účinkem (která mají myelosupresivní účinek) nesmí být podávána současně s klozapinem, protože je není možno rychle odstranit z těla v situacích, které to vyžadují, např. neutropenie (viz bod 4.3).

Společně s klozapinem nesmí být užíván alkohol vzhledem k možnému zvýšení sedace.

#### Opatření včetně úpravy dávkování

Klozapin může zvýšit centrální účinky látek tlumících CNS, jako jsou opioidy, antihistaminika a benzodiazepiny. Zvláštní opatrnost se doporučuje při zahájení léčby klozapinem u pacientů léčených benzodiazepiny nebo jinými psychotropními látkami. U těchto pacientů může být zvýšeno riziko oběhového kolapsu, který se může ve vzácných případech prohloubit a může vést k srdeční a/nebo dechové zástavě. Není jasné, zda lze srdečnímu nebo respiračnímu kolapsu zabránit úpravou dávky.

Vzhledem k možným aditivním účinkům je nutná opatrnost při současném podávání látek s anticholinergními, hypotenzními účinky nebo tlumivými účinky na dýchání.

Vzhledem ke svým anti-alfa-adrenergním vlastnostem může klozapin snížit účinek norepinefrinu nebo jiných nebo jiných, převážně alfa-adrenergních, látek na zvýšení krevního tlaku a zvrátit tak presorický účinek epinefrinu.

Současné podávání s látkami, o nichž je známo, že inhibují aktivitu některých izoenzymů cytochromu P450, může zvýšit hladinu klozapinu a dávku klozapinu může být potřeba snížit, aby se zabránilo nežádoucím účinkům. Tato skutečnost je důležitější pro inhibitory CYP 1A2 jako je kofein (viz níže), perazin a selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu fluvoxamin. Některé jiné inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, jako je fluoxetin, paroxetin a v menší míře také sertralin, jsou inhibitory CYP 2D6, což znamená, že závažné farmakokinetické interakce s klozapinem jsou méně pravděpodobné. Podobně jsou nepravděpodobné farmakokinetické interakce s inhibitory CYP 3A4, jako jsou azolová antimykotika, cimetidin, erythromycin a inhibitory proteázy, ačkoli některé byly hlášeny. Hormonální antikoncepce (včetně kombinace estrogen-progesteron nebo pouze obsahující progesteron) je inhibitorem CYP 1A2, CYP 3A4 a CYP 2C19. Zahájení užívání nebo vysazení hormonální

antikoncepce proto může vyžadovat úpravu dávky klozapinu podle individuálních léčebných potřeb pacienta. Protože se plazmatická koncentrace klozapinu zvyšuje při požívání kofeinu a po 5denním období bez kofeinu se snižuje téměř o 50 %, může být nutné změnit dávkování klozapinu, pokud dojde ke změně zvyklostí v pití kávy. V případě náhlého ukončení kouření může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace klozapinu a zvýšení nežádoucích účinků.

Byly hlášeny případy interakce citalopramu a klozapinu, což může vést ke zvýšení nežádoucích účinků spojených s klozapinem. Povaha této interakce nebyla dosud plně objasněna.

Současné podávání látek, o kterých je známo, že indukují enzymy cytochromu P450, může snížit plazmatické hladiny klozapinu, což vede ke snížení účinnosti. Mezi látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů cytochromu P450, a které mají hlášeny interakce s klozapinem, patří například karbamazepin (nesmí se používat současně s klozapinem z důvodu jeho myelosupresivního potenciálu), fenytoin a rifampicin. Známé induktory CYP 1A2, jako je omeprazol, mohou vést ke snížení hladin klozapinu. Je třeba vzít v úvahu možnost snížené účinnosti klozapinu, pokud se používá v kombinaci s těmito látkami.

#### Jiné

Současné podávání lithia nebo jiných látek působících na CNS může zvýšit riziko rozvoje neuroleptického maligního syndromu (NMS).

Byly hlášeny vzácné, ale závažné případy epileptických záchvatů, včetně nově vzniklých u pacientů bez epilepsie, a izolované výskyty deliria v případech, kdy byl klozapin podáván současně s kyselinou valproovou. Tyto účinky mohou nastat v důsledku farmakodynamické interakce, jejíž mechanismus nebyl zatím objasněn.

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů léčených současně jinými látkami, které jsou buď inhibitory nebo induktory izoenzymů cytochromu P450. Zatím nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce s tricyklickými antidepresivy, fenothiaziny nebo antiarytmiky třídy 1c se známou vazbou na cytochrom P450 2D6.

Nicméně je zapotřebí opatrnosti u pacientů léčených současně léky, které jsou inhibitory či induktory těchto enzymů.

Stejně jako u jiných antipsychotik je třeba opatrnosti, pokud je klozapin předepisován s léky, o kterých je známo, že prodlužují QTc interval nebo způsobují nerovnováhu elektrolytů.

Přehled lékových interakcí, které jsou s klozapinem považovány za nejdůležitější, je uveden v tabulce 2 níže. Seznam není kompletní.

**Tabulka 2:** Odkaz na nejčastější lékové interakce s klozapinem

Léčivý přípravek	Interakce	Komentáře
Supresory kostní dřeně (např. karbamazepin, chloramfenikol), sulfonamidy (např. kotrimoxazol), pyrazolonová analgetika (např. fenybutazon), penicilamin, cytotoxické látky a dlouhodobě působící injekční depotní antipsychotika	Interakce zvyšující riziko a/nebo závažnost suprese kostní dřeně.	Klozapin <b>nesmí být užíván</b> současně s jinými látkami, o nichž je známo, že tlumí funkci kostní dřeně (viz bod 4.3).

Benzodiazepiny	Současné podávání může zvýšit riziko oběhového kolapsu, který může vést k srdeční a/nebo dechové zástavě.	I když je výskyt vzácný, při současném podávání je zapotřebí opatrnost. Hlášení naznačují, že útlum dechu a dechová zástava jsou pravděpodobnější při zahájení této kombinované léčby nebo v případě, že je klozapin přidán k již zavedené léčbě benzodiazepiny.
Anticholinergika	Klozapin zvyšuje jejich účinek svou aditivní anticholinergní aktivitou.	Sledujte pacienta kvůli anticholinergním nežádoucím účinkům např. zácpě, zejména jsou-li tyto přípravky používány ke kontrole hypersalivace.
Antihypertenziva	Klozapin může zvyšovat hypotenzivní účinky těchto látek vzhledem ke svému antagonistickému sympatomimetickému účinku.	Opatrnosti je zapotřebí, pokud je klozapin používán současně s antihypertenzivy. Pacienti mají být poučeni o riziku hypotenze, zejména ve fázi iniciální titrace dávky.
Alkohol, inhibitory MAO, látky tlumící CNS včetně opioidů a benzodiazepinů	Zvýšený účinek na CNS. Aditivní útlum CNS a při použití v kombinaci s těmito látkami a interference kognitivní a motorické výkonnosti.	Opatrnosti je zapotřebí, je-li klozapin používán současně s jinými látkami působícími na CNS. Pacienti mají být poučeni o dalším možném sedativním účinku a je potřeba je varovat, aby neřídili a neobsluhovali stroje.
Přípravky, které se silně vážou na plazmatické bílkoviny (např. warfarin a digoxin)	Klozapin může způsobit zvýšení plazmatické koncentrace těchto látek v důsledku uvolnění z vazby na plazmatické bílkoviny.	Pacienti mají být sledováni kvůli výskytu nežádoucích účinků spojených s těmito látkami a je-li to potřeba, jejich dávka má být upravena.
Fenytoin	Přidání fenytoinu ke klozapinu může způsobit snížení plazmatické koncentrace klozapinu.	Musí-li být fenytoin používán, pacient musí být pečlivě sledován kvůli zhoršení nebo znovuobjevení psychotických příznaků.
Lithium	Současné podávání může zvýšit riziko vzniku neuroleptického maligního syndromu (NMS)	Sledujte známky a příznaky NMS.
Látky indukující CYP 1A2 (např. omeprazol)	Současné podávání může snížit hladinu klozapinu.	Je potřeba zvážit možné snížení účinku klozapinu.
Látky inhibující CYP 1A2 např. fluvoxamin, kofein, ciprofloxacin, perazin nebo hormonální kontraceptiva (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19))	Současné podávání může zvýšit hladinu klozapinu.	Možné zvýšení nežádoucích účinků. Opatrnost je také nutná při vysazení souběžně podávaných léků inhibujících CYP 1A2 nebo CYP 3A4, protože může dojít ke snížení hladin klozapinu. Účinek

		inhibice CYP 2C19 může být minimální.
--	--	---------------------------------------

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje o těhotných ženách vystavených působení klozapinu jsou omezené. Studie na zvířatech neukázaly žádný přímý nebo nepřímý škodlivý účinek na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Při předepisování klozapinu těhotným je nutná opatrnost.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně klozapinu), existuje riziko nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení, které se mohou lišit v závažnosti i v délce trvání po porodu.

Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto novorozenci mají být pečlivě monitorováni.

##### Kojení

Studie provedené na zvířatech naznačují, že je klozapin vylučován do mateřského mléka a má účinek na kojené potomstvo; proto ženy užívající klozapin nemají kojit.

##### Fertilita

Dostupné údaje o vlivu klozapinu na lidskou fertilitu jsou omezené a nejsou průkazné. U potkaních samců a samic neměl klozapin v dávkách až 40 mg/kg, což odpovídá dávce podané člověku ve výši 6,4 mg/kg nebo zhruba jedné třetině maximální povolené dávky, vliv na fertilitu.

##### Ženy ve fertilním věku

U některých žen léčených jinými antipsychotiky se může po přechodu na klozapin navrátit normální menstruace. Žena ve fertilním věku musí proto používat kontracepční prostředky.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že klozapin způsobuje sedaci a snižuje práh epileptických záchvatů, pacient nemá řídit a obsluhovat stroje, a to zejména v počátečních týdnech léčby.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Z větší části je profil nežádoucích účinků klozapinu předpověditelný na základě jeho farmakologických vlastností. Důležitou výjimkou je jeho schopnost způsobit agranulocytózu (viz bod 4.4). Kvůli tomuto riziku je jeho použití omezeno na léčbu rezistentní schizofrenie a psychóz vyskytujících se u Parkinsonovy choroby, kdy standardní léčba selhala. Zatímco monitorování krve je nezbytnou součástí péče o pacienty léčené klozapinem, lékaři mají brát v úvahu i další vzácné, avšak závažné nežádoucí účinky, které mohou být diagnostikovány již na počátku léčby pouze pečlivým sledováním a dotazováním pacienta, aby se zabránilo morbiditě a mortalitě.

Nejzávažnější nežádoucí účinky klozapinu jsou agranulocytóza, epileptické záchvaty, účinky na kardiovaskulární systém a horečka (viz bod 4.4). Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou ospalost/sedace, závratě, tachykardie, zácpa a hypersalivace.

Z údajů z klinického hodnocení vyplývá, že 7,1-15,6 % případů, kdy došlo k vysazení léčby, lze přičíst nežádoucím účinkům klozapinu včetně pouze těch, které mohou být rozumně klozapinu připsány.

Častějšími příčinami přerušení léčby byly případy leukopenie, somnolence, závratí (kromě vertiga) a psychotických poruch.

#### Krevní a lymfatický systém

Rozvoj granulocytopenie a agranulocytózy je rizikem spojeným s léčbou klozapinem. Ačkoli je agranulocytóza po vysazení léčby obecně reverzibilní, může vést k sepsi a může být fatální. Vzhledem k tomu, že k prevenci rozvoje život ohrožující agranulocytózy je nutné okamžité ukončení léčby, je povinné monitorovat počet leukocytů (viz bod 4.4). Tabulka 3 níže shrnuje odhadovanou incidenci agranulocytózy pro jednotlivá období léčby klozapinem.

**Tabulka 3:** Odhadovaná incidence agranulocytózy<sup>1</sup>

Období léčby	Incidence agranulocytózy na 100 000 osobotýdnů <sup>2</sup> pozorování
Týden 0-18	32,0
Týden 19-52	2,3
Týden 53 a další	1,8

<sup>1</sup> Z celoživotních zkušeností s registrem „Clozaril Patient Monitoring Service“ ve Spojeném království v letech 1989 až 2001

<sup>2</sup> Osobní čas je součet jednotlivých jednotek času, po které byli pacienti v registru vystaveni klozapinu před agranulocytózou. Například 100 000 osobotýdnů bylo možné pozorovat u 1 000 pacientů, kteří byli v registru po dobu 100 týdnů (100 x 1 000 = 100 000), nebo u 200 pacientů, kteří byli v registru po dobu 500 týdnů (200 x 500 = 100 000) před agranulocytózou.

Kumulativní incidence agranulocytózy v celoživotním registru „Clozaril Patient Monitoring Service“ ve Spojeném království (0-11,6 let mezi lety 1989 a 2001) je 0,78 %. Většina případů (přibližně 70 %) se objeví během prvních 18 týdnů léčby.

#### Poruchy metabolismu a výživy

Během léčby klozapinem byla vzácně hlášena zhoršená glukózová tolerance a/nebo rozvoj nebo exacerbace diabetu mellitu. Ve velmi vzácných případech byla u pacientů léčených klozapinem bez předchozí anamnézy hyperglykémie hlášena těžká hyperglykémie, která někdy vedla ke ketoacidóze/hyperosmolárnímu kómatu. Hladiny glukózy se většiny pacientů po vysazení klozapinu normalizovaly a v několika případech se po opětovném zahájení léčby znovu objevila hyperglykémie. Ačkoli většina pacientů měla rizikové faktory pro diabetes mellitus nezávislý na inzulínu, hyperglykémie byla dokumentována také u pacientů bez známých rizikových faktorů (viz bod 4.4).

#### Poruchy nervového systému

Velmi často pozorované nežádoucí účinky zahrnují ospalost/útlum a závratě.

Klozapin může způsobit změny EEG, včetně výskytu komplexů hrotů a vln. Snižuje práh epileptických záchvatů v závislosti na dávce a může vyvolat myoklonické záškuby nebo generalizované záchvaty. Tyto příznaky se pravděpodobněji objeví při rychlém zvyšování dávky a u pacientů s již existující epilepsií. V takových případech má být dávka snížena a v případě potřeby má být zahájena antikonvulzivní léčba. Je třeba se vyhnout podání karbamazepinu kvůli jeho potenciálu tlumit funkci kostní dřene a u jiných antikonvulziv je třeba zvážit možnost farmakokinetické interakce. Ve vzácných případech může u pacientů léčených klozapinem dojít k deliriu.

Velmi vzácně byla u pacientů užívajících klozapin, kteří byli léčeni jinými antipsychotiky, hlášena tardivní dyskineze. U pacientů, u nichž se tardivní dyskineze objevila při léčbě jinými antipsychotiky, se stav na klozapinu zlepšil.

### Srdeční poruchy

Zejména v prvních týdnech léčby se může objevit tachykardie a posturální hypotenze se synkopou nebo bez ní. Výskyt a závažnost hypotenze jsou ovlivněny rychlostí a rozsahem titrace dávky. U klozapinu byl v důsledku těžké hypotenze, zejména v souvislosti s agresivní titrací dávky, hlášen oběhový kolaps s možnými těžkými následky v podobě srdeční nebo plicní zástavy.

U menšího počtu pacientů léčených klozapinem se objevují změny EKG podobné těm, které jsou pozorovány u jiných antipsychotik, včetně deprese segmentu ST a zploštění nebo inverze vln T, které se normalizují po vysazení klozapinu. Klinický význam těchto změn není jasný.

Tyto abnormality však byly pozorovány u pacientů s myokarditidou, což je potřeba vzít v úvahu.

Byly hlášeny ojedinělé případy srdeční arytmie, perikarditidy/perikardiálního výpotku a myokarditidy, z nichž některé byly fatální. Většina případů myokarditidy se vyskytla během prvních 2 měsíců od zahájení léčby klozapinem. Kardiomyopatie se obecně vyskytla později v průběhu léčby.

U některých případů myokarditidy a perikarditidy/perikardiálního výpotku byla hlášena eozinofilie (přibližně 14 %); není však známo, zda je eozinofilie spolehlivým prediktorem kardiitidy.

Mezi známky a příznaky myokarditidy nebo kardiomyopatie patří přetrvávající klidová tachykardie, palpitace, arytmie, bolest na hrudi a další známky a příznaky srdečního selhání (např. nevysvětlitelná únava, dušnost, tachypnoe) nebo příznaky, které mohou připomínat infarkt myokardu. Mezi další příznaky, které mohou být přítomny kromě výše uvedených, patří příznaky podobné chřipce.

Je známo, že u psychiatrických pacientů léčených konvenčními antipsychotiky, ale také u neléčených psychiatrických pacientů, dochází k náhlým, nevysvětlitelným úmrtím. U pacientů užívajících klozapin byla taková úmrtí hlášena velmi vzácně.

### Cévní poruchy

Byly hlášeny vzácné případy tromboembolismu.

### Poruchy respiračního systému

Velmi vzácně se vyskytl respirační útlum nebo zástava s nebo bez oběhového selhání (viz body 4.4 a 4.5).

### Gastrointestinální poruchy

Velmi často se vyskytuje zácpa a hypersalivace, často se vyskytuje nauzea a zvracení. Velmi vzácně se může vyskytnout ileus (viz bod 4.4). Vzácně může být léčba klozapinem spojena s dysfagií. U pacientů s dysfagií nebo jako důsledek předávkování se může vyskytnout aspirace požitého jídla.

### Poruchy jater a žlučových cest

Může se objevit přechodné, asymptomatické zvýšení jaterních enzymů a vzácně hepatitida a cholestatická žloutenka. Velmi vzácně byla hlášena fulminantní jaterní nekróza. Pokud se žloutenka objeví, má být klozapin vysazen (viz bod 4.4). Ve vzácných případech byla hlášena akutní pankreatitida.

### Poruchy ledvin a močových cest

V souvislosti s léčbou klozapinem byly hlášeny jednotlivé případy akutní intersticiální nefritidy.

### Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácně byl hlášen výskyt prapapismu.

### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

U pacientů léčených klozapinem v monoterapii nebo v kombinaci s lithiem nebo jinými léky působícími na CNS byly hlášeny případy výskytu neuroleptického maligního syndromu (NMS).

Byly hlášeny akutní reakce z vysazení (viz bod 4.4).

### Tabelární přehled nežádoucích účinků:

Tabulka níže (tabulka 4) shrnuje nežádoucí účinky shromážděné ze spontánních hlášení a hlášení z klinických studií.

Ačkoli neexistuje jednoznačná příčinná souvislost s užíváním tohoto přípravku, byly pozorovány velmi vzácné případy komorové tachykardie a prodloužení QT intervalu, které mohou být spojeny s torsade de pointes.

**Tabulka 4:** Odhad četnosti nežádoucích účinků souvisejících s léčbou na základě spontánních hlášení a hlášení z klinických studií

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti v následujícím pořadí: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Infekce a infestace</b>	
Není známo:	Sepse*
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté:	Leukopenie/pokles počtu leukocytů/neutropenie, eosinofilie, leukocytóza
Méně časté:	Agranulocytóza
Vzácné:	Anemie
Velmi vzácné:	Trombocytopenie, trombocytémie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Není známo:	Angioedém*, leukocytoklastická vaskulitida*, poléková vyrážka s eosinofilii a systémovými příznaky (DRESS)*
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Není známo:	Pseudofeochromocytom*
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté:	Zvýšení tělesné hmotnosti
Vzácné:	Diabetes mellitus, porucha glukózové tolerance, obezita*
Velmi vzácné:	Hyperosmolární kóma, ketoacidóza, těžká hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
Časté:	Dysartrie
Méně časté:	Dysfemie
Vzácné	Agitovanost, neklid
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté:	Ospalost/útlum, závratě



Časté:	Epileptické záchvaty/křeče/myoklonické záškuby, extrapyramidové symptomy, akatizie, třes, ztuhlost, bolest hlavy
Méně časté:	Neuroleptický maligní syndrom
Vzácné:	Zmatenost, delirium
Velmi vzácné:	Tardivní dyskinesie, obsedantně-kompulzivní symptomy
Není známo:	Cholinergní syndrom (po náhlém vysazení)*, EEG změny*, pleurotonuš*, syndrom neklidných nohou*
<b>Poruchy oka</b>	
Časté:	Rozmazané vidění
<b>Srdeční poruchy</b>	
Velmi časté:	Tachykardie
Časté:	Změny na EKG
Vzácné:	Oběhové selhání, arytmie, myokarditida, perikarditida/perikardiální výpotek
Velmi vzácné:	Kardiomyopatie, srdeční zástava
Není známo:	Infarkt myokardu*,**, myokarditida*,**, bolest na hrudi/angina pectoris*, fibrilace síní*, palpitace*, insuficience mitrální chlopně spojená s kardiomyopatií související s klozapinem*
<b>Cévní poruchy</b>	
Časté:	Synkopa, posturální hypotenze, hypertenze
Vzácné:	Tromboembolismus
Není známo:	Hypotenze*, žilní tromboembolismus
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Vzácné:	Aspirace potravy, pneumonie a infekce dolních cest dýchacích, které mohou být i fatální, syndrom spánkové apnoe*
Velmi vzácné:	Respirační deprese/zástava dechu
Není známo:	Pleurální výpotek*, nasální kongesce*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté:	Zácpa, hypersalivace
Časté:	Nauzea, zvracení, anorexie, socho v ústech
Vzácné:	Dysfagie
Velmi vzácné:	Intestinální obstrukce/paralytický ileus/fekální impakce, zvětšení příušní žlázy
Není známo:	Megakolon ***, náhlá příhoda břišní/ischemie ***, intestinální nekróza **, intestinální ulcerace *** a perforace střeva ***, průjem*, abdominální diskomfort/pálení žáhy/dyspepsie*, kolitida*
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté:	Zvýšená hladina jaterních enzymů
Vzácné:	Pankreatitida, hepatitida, cholestatická žloutenka
Velmi vzácné:	Fulminantní jaterní nekróza
Není známo:	Hepatální steatóza*, nekróza jater*, hepatotoxicita*, jaterní fibróza*, cirhóza jater*, poruchy jater včetně těch případů, s život ohrožujícími následky, jako je poškození jater (jaterní, cholestatické a smíšené), selhání jater, které může být fatální a transplantace jater*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi vzácné:	Kožní reakce
Není známo:	Porucha pigmentace*

<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Není známo:	Rhabdomyolýza*, svalová slabost*, svalové spazmy*, bolest svalů*, systémový lupus erythematoses*
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté:	Retence moče, močová inkontinence
Velmi vzácné:	Tubulointersticiální nefritida
Není známo:	Selhání ledvin*, noční pomočování*
<b>Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím</b>	
Není známo:	Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Velmi vzácné:	Priapismus
Není známo:	Retrográdní ejakulace*
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Časté:	Benigní hypertermie, poruchy pocení/tepelné regulace, horečka, únava
Velmi vzácné:	Náhlé nevysvětlitelné úmrtí
Není známo:	Polyserozitida*
<b>Vyšetření</b>	
Vzácné:	Zvýšení CPK
<b>Poranění, otravy a komplikace</b>	
Méně časté:	Pády (spojené s epileptickými záchvaty vyvolanými klozapinem, somnolencí, posturální hypotenzí, motorickou a senzorickou nestabilitou)*

\*Nežádoucí účinky získané při postmarketingovém použití prostřednictvím spontánních hlášení a z literatury.

\*\* Tyto nežádoucí účinky mohou mít fatální následky.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

#### **4.9 Předávkování**

V případech akutního záměrného nebo náhodného předávkování klozapinem, které jsou dokumentovány, byla mortalita kolem 12 %. Většina úmrtí byla doprovázena srdečním selháním nebo aspirační pneumonií a vyskytla se při dávkách nad 2000 mg. Byly hlášeny i případy zotavení i po předávkování dávkou více než 10 000 mg. Avšak u několika dospělých pacientů, především těch, kteří předtím klozapin neužívali, vyvolala i tak nízká dávka, jako je 400 mg, život ohrožující komatózní stav a v jednom případě úmrtí. U malých dětí vyvolala dávka od 50 do 200 mg silný útlum a komatózní stav, který však nebyl letální.

#### Příznaky a projevy

Ospalost, letargie, areflexie, kóma, zmatenost, halucinace, agitovanost, delirium, extrapyramidové příznaky, hyperreflexie, epileptické záchvaty, hypersalivace, mydriáza, rozmazané vidění, termolabilita, hypotenze, kolaps, tachykardie, srdeční arytmie, aspirační pneumonie, dušnost, respirační útlum až dechové selhání.

## Léčba

Neexistuje specifické antidotum klozapinu.

Výplach žaludku a/nebo podání aktivního uhlí během prvních 6 hodin po požití léčivého přípravku. Peritoneální dialýza a hemodialýza jsou pravděpodobně neúčinné. Symptomatická léčba za kontinuálního monitorování srdečních funkcí, sledování respirace, monitorování elektrolytů a acidobazické rovnováhy. Užití epinefrinu k léčbě hypotenze je, kvůli možnosti zvratu účinku epinefrinu, třeba se vyhnout.

Kvůli možnosti výskytu pozdních reakcí je zapotřebí pečlivý lékařský dohled po dobu nejméně 5 dnů po intoxikaci.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika, diazepiny, oxazepiny a thiazepiny

ATC kód: N05AH02

#### Mechanismus účinku

Klozapin je antipsychotický přípravek, který se liší od klasických antipsychotik. Farmakologickými studiemi bylo prokázáno, že sloučenina nevyvolává katalepsii a ani netlumí stereotypní chování indukované apomorfinem nebo amfetaminem. Slabě blokuje aktivitu dopaminových receptorů D1, D2, D3 a D5, ale silně blokuje dopaminové receptory D4.

#### Farmakodynamické účinky

Klozapin má silné anti-alfa-adrenergní, anticholinergní, antihistaminové účinky a tlumí budivé reakce. Bylo prokázáno, že má také antiserotoninové vlastnosti.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinicky se účinek klozapinu projevuje rychlou a silnou sedací s velmi silným antipsychotickým účinkem u schizofrenických pacientů rezistentních na léčbu jinými antipsychotiky. U těchto případů bylo prokázáno účinné zmírnění jak pozitivních, tak i negativních symptomů schizofrenie, hlavně v krátkodobých studiích. V otevřené klinické studii provedené u 319 pacientů rezistentních na léčbu, kteří byli léčeni po dobu 12 měsíců, bylo klinicky významné zlepšení pozorováno u 37 % pacientů během prvního týdne léčby a u dalších 44 % na konci 12. měsíce. Zlepšení bylo definováno jako přibližně 20% snížení oproti výchozímu stavu v „Brief Psychiatric Rating Scale Score“. Kromě toho bylo popsáno zlepšení některých aspektů kognitivní dysfunkce.

V porovnání s klasickými antipsychotiky klozapin vyvolává méně těžké extrapyramidové nežádoucí účinky, jako je akutní dystonie, účinky podobné parkinsonismu a akatisie. Na rozdíl od klasických antipsychotik působí klozapin malé nebo žádné zvýšení prolaktinu, a tím brání nežádoucím účinkům, jako je gynekomastie, amenorea, galaktorea nebo impotence.

Potenciálně závažné nežádoucí účinky vyvolané léčbou klozapinem jsou granulocytopenie a agranulocytóza, jejichž incidence byla stanovena na 3 %, respektive 0,7 %. Vzhledem k tomuto riziku má být použití klozapinu omezeno na pacienty rezistentní na léčbu nebo pacienty s psychózou při Parkinsonově nemoci, u nichž selhaly jiné léčebné strategie (viz bod 4.1) a u nichž lze provádět pravidelná hematologická vyšetření. (viz bod 4.4 a 4.8).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání je 90–95 % klozapinu absorbováno, přičemž ani rychlost ani rozsah absorpce nejsou ovlivněny požitím potravy.

Při prvním průchodu játry je klozapin středně silně metabolizován s výslednou absolutní biologickou dostupností 50–60 %.

### Distribuce

Za rovnovážného stavu, při podání 2krát denně, se vrcholu koncentrace v krvi dosáhne průměrně za 2,1 hodiny (rozmezí 0,4 - 4,2 hodiny) a distribuční objem činí 1,6 l/kg. Klozapin je přibližně z 95 % vázán na plazmatické proteiny.

### Biotransformace

Klozapin je před vyloučením z organismu téměř zcela metabolizován CYP1A2 a CYP3A4, do jisté míry CYP2C19 a CYP2D6. Z hlavních metabolitů byl shledán aktivním pouze demethyl-metabolit. Jeho farmakologické účinky odpovídají účinkům klozapinu, ale jsou však výrazně slabší a mají kratší trvání.

### Eliminace

Vylučování je dvoufázové s průměrným terminálním poločasem 12 hodin (rozmezí 6–26 hodin). Po jednorázovém podání 75 mg je průměrný terminální poločas 7,9 hodiny; po dosažení rovnovážného stavu po opakovaných dávkách 75 mg po dobu nejméně 7 dnů se prodlouží na 14,2 hodiny.

V moči a ve stolici bylo detekováno pouze stopové množství látky v nezměněné formě; přibližně 50 % z podané látky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a 30 % stolicí.

### Linearita/nelinearita

Zvýšení dávky z 37,5 mg na 75 mg a na 150 mg 2krát denně se za rovnovážného stavu projevilo lineárním zvětšením plochy pod křivkou (AUC) a změnou maximální (vrcholové) a minimální koncentrace v plazmě.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu (reprodukční toxicita viz bod 4.6) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Povidon K30

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Mastek

Magnesium-stearát

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

21 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Clozapine Aristo 25 mg tablety

Balení se 14, 28, 30, 40, 60 a 100 tabletami v PVC/PVdC-Al blistrech.

Clozapine Aristo 100 mg tablety

Balení se 14, 28, 30, 40, 60 a 100 tabletami v PVC/PVdC-Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aristo Pharma GmbH  
Wallenroder Str. 8-10  
13435 Berlín, Německo

## **8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO (A)**

Clozapine Aristo 25 mg tablety: 68/468/20-C

Clozapine Aristo 100 mg tablety: 68/469/20-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 28. 6. 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 11. 2022