

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Leponex može izazvati agranulocitozu. Uporabu je potrebno ograničiti na bolesnike:

- sa shizofrenijom koji ne reagiraju na liječenje ili ne podnose liječenje antipsihoticima, ili s psihozom kod Parkinsonove bolesti kad druge strategije liječenja nisu imale učinka (vidjeti dio 4.1),
- koji u početku imaju normalne nalaze leukocita (broj bijelih krvnih stanica $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) i apsolutni broj neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)), i
- u kojih je moguća redovita kontrola bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila kako slijedi: jedanput na tjedan tijekom prvih 18 tjedana liječenja te najmanje svaka 4 tjedna nakon toga tijekom liječenja. Praćenje se mora nastaviti tijekom cijelog liječenja te još 4 tjedna nakon potpunog prekida uzimanja lijeka Leponex (vidjeti dio 4.4).

Liječnici koji propisuju lijek moraju u potpunosti slijediti mjere sigurne primjene. Prilikom svake kontrole, bolesnika koji uzima Leponex potrebno je podsjetiti da se odmah obrati svojem liječniku ako se jave znaci bilo kakve infekcije. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti bolesnicima koji se žale na simptome nalik gripi, kao što su vrućica ili upala grla, ili na ostale znakove infekcije koji mogu ukazivati na neutropeniju (vidjeti dio 4.4).

Leponex se mora izdavati pod strogim nadzorom liječnika i u skladu sa službenim preporukama (vidjeti dio 4.4).

Miokarditis

Primjena klopazina povezuje se s povećanim rizikom od pojave miokarditisa, koji je u rijetkim slučajevima imao smrtni ishod. Povećani rizik od miokarditisa najveći je tijekom prva 2 mjeseca liječenja. Također, rijetko su prijavljeni slučajevi kardiomiopatije sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Na pojavu miokarditisa ili kardiomiopatije treba posumnjati u bolesnika koji imaju trajnu tahikardiju u mirovanju, naročito u prva 2 mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima te druge znakove i simptome koji upućuju na zatajenje srca (npr. neobjašnjiv umor, dispneja, tahipneja) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4).

Pri sumnji na miokarditis ili kardiomiopatiju, liječenje lijekom Leponex potrebno je odmah prekinuti, a bolesnika odmah uputiti kardiologu (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji razviju miokarditis ili kardiomiopatiju izazvanu klopazinom ne smiju ponovno uzimati klopazin (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

1. NAZIV LIJEKA

Leponex 200 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg klopazina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Sadrži 365 mg laktoze po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Svijetložuta, okrugla, bikonveksna tableta s križnim razdjelnim urezom na jednoj strani tablete i oznakom „V C 7“ s križnim razdjelnim urezom na drugoj strani.

Promjer: približno 13 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Leponex je indiciran u odraslih za liječenje:

Liječenje shizofrenije rezistentne na terapiju

Leponex je indiciran u liječenju bolesnika sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju i bolesnika sa shizofrenijom koji na druge antipsihotike, uključujući atipične antipsihotike, imaju teške neurološke nuspojave rezistentne na simptomatsko liječenje.

Rezistencija na terapiju se definira kao izostanak zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja unatoč primjeni odgovarajućih doza najmanje dvaju antipsihotika, uključujući jedan atipični antipsihotik, propisanih u odgovarajućem trajanju.

Psihoza kod Parkinsonove bolesti

Leponex je također indiciran u psihotičnim poremećajima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, u slučajevima gdje standardno liječenje nije imalo učinka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje je potrebno individualno prilagoditi. Za svakog bolesnika potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu.

Potrebna je oprezna titracija i raspored doziranja s podijeljenim dozama kako bi se rizici od hipotenzije, napadaja i sedacije sveli na najmanju moguću mjeru.

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

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

Prijelaz s prethodnog liječenja antipsihoticima na Leponex

Općenito se preporučuje da se Leponex ne primjenjuje u kombinaciji s drugim antipsihoticima. Kad je potrebno započeti liječenje lijekom Leponex u bolesnika koji već uzimaju druge oralne antipsihotike, preporučuje se najprije obustaviti primjenu drugog antipsihotika postupnim smanjivanjem doze.

Preporučuje se sljedeće doziranje. Ako doziranje nije moguće/praktično ovom jačinom, dostupne su druge jačine ovog lijeka.

Bolesnici sa shizofrenijom rezistentnom na liječenje

Početna terapija

12,5 mg jedanput ili dvaput prvog dana, a zatim 25 mg jedanput ili dvaput drugog dana. Ako je podnošljivost dobra, dnevna doza može se polagano povećavati dodatkom od 25 mg do 50 mg, da bi se postigla doza od 300 mg na dan unutar 2 do 3 tjedna. Nakon toga, po potrebi, dnevna doza se može dalje povećavati dodatkom od 50 do 100 mg u polutjednim, ili po mogućnosti, u tjednim intervalima.

Raspon terapijske doze

U većine bolesnika antipsihotična djelotvornost se može očekivati s dozom od 200 do 450 mg na dan, podijeljenom u nekoliko doza. Ukupna dnevna doza može se nejednoliko podijeliti, tako da se najveći dio uzima prije spavanja.

Maksimalna doza

Za postizanje potpunog učinka liječenja manji broj bolesnika može zahtijevati više doze, pa se u tom slučaju dozvoljava postupno razumno povećavanje (tj. ono koje ne prelazi 100 mg) sve do 900 mg na dan. Međutim, pri dozama iznad 450 mg na dan potrebno je uzeti u obzir povećani rizik razvoja nuspojava (osobito napadaja).

Doza održavanja

Nakon postizanja maksimalnog terapijskog učinka, u mnogih bolesnika učinak se može uspješno održavati nižim dozama. Stoga se preporučuje pažljivo titriranje doze na niže. Liječenje je potrebno nastaviti tijekom najmanje 6 mjeseci. Ako dnevna doza ne prelazi 200 mg, može se dati i odjednom navečer.

Prekid terapije

U slučaju da je predviđen završetak liječenja lijekom Leponex, preporučuje se postupno smanjenje doze tijekom 1 – 2 tjedna. Ako je potreban nagli prekid liječenja, mora se pažljivo pratiti bolesnika zbog moguće pojave simptoma ustezanja (vidjeti dio 4.4).

Ponovno započinjanje liječenja

U bolesnika u kojih je prošlo više od 2 dana nakon uzimanja zadnje doze lijeka Leponex liječenje je potrebno ponovno započeti dozom od 12,5 mg jedanput ili dvaput prvog dana. Ako se ova doza dobro podnosi, moguće je provoditi titriranje doze do terapijske razine brže od inače preporučenog titriranja za započinjanje liječenja. Međutim, svakom bolesniku koji je prethodno imao respiratorni ili srčani arrest s početnim doziranjem (vidjeti dio 4.4), ali kod kojeg je nakon toga bilo moguće uspješno titrirati dozu do terapijske doze, ponovnu titraciju potrebno je provoditi uz krajnji oprez.

Psihitični poremećaji koji se javljaju tijekom Parkinsonove bolesti, u slučajevima gdje standardno liječenje nije imalo učinka

Početna terapija

Početna doza ne smije prelaziti 12,5 mg dnevno, i trebalo bi je uzeti navečer. Povećanje sljedeće doze smije biti u koracima od 12,5 mg, s maksimalno 2 povećanja u tjednu do maksimalno 50 mg. Doza od 50 mg se smije doseći tek na kraju drugog tjedna. Preporučljivo je da se ukupna dnevna doza uzima odjednom navečer.

Raspon terapijske doze

Srednja djelotvorna doza je obično između 25 i 37,5 mg dnevno. U slučajevima gdje nema zadovoljavajućeg terapijskog učinka tijekom tjedan dana s dozom od 50 mg, doza se može pažljivo povećavati i to po 12,5 mg tjedno.

Maksimalna doza

Dnevna doza od 50 mg se smije povećavati samo u iznimnim slučajevima, a maksimalna doza od 100 mg dnevno ne smije se nikada premašiti.

Povećanja doza moraju biti ograničena ili odgođena u slučaju pojave ortostatske hipotenzije, prekomjerne sedacije ili konfuzije. Tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja potrebno je kontrolirati krvni tlak.

Doza održavanja

Kad dođe do potpunog prestanka psihotičnih simptoma u trajanju od najmanje 2 tjedna, moguće je povišenje doza antiparkinsonika ako je isto indicirano na osnovi motoričkog stanja bolesnika. Ako ovaj pristup rezultira ponovnim vraćanjem psihotičnih simptoma, doza lijeka Leponex se može dalje povećavati za 12,5 mg tjedno sve do, maksimalno, 100 mg dnevno, uzetih u jednoj ili dvije podijeljene doze (vidjeti gore).

Prekid terapije

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

Liječenje je potrebno odmah prekinuti u slučajevima neutropenije ili agranulocitoze (vidjeti dio 4.4). U ovim situacijama, potrebno je pažljivo psihijatrijsko motrenje bolesnika budući da se simptomi mogu vratiti vrlo brzo.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre moraju oprezno uzimati lijek Leponex, uz redovno praćenje testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Leponex u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu još utvrđene. Ne smije se primjenjivati u ovoj skupini dok ne budu dostupni dodatni podaci.

Bolesnici u dobi od 60 i više godina

Preporučuje se započeti liječenje pri osobito niskoj dozi (12,5 mg koja se daju jedanput prvog dana), uz naknadna postupna povećanja doze ograničena na 25 mg/dan.

Način primjene

Leponex se primjenjuje kroz usta.

Ako doziranje nije moguće/praktično ovom jačinom, dostupne su druge jačine ovog lijeka.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici koji se nisu u mogućnosti podvrći redovitim hematološkim kontrolama.
- toksična ili idiosinkrazijska granulocitopenija/agranulocitoza u anamnezi (uz izuzetak granulocitopenije/agranulocitoze zbog prethodno provedene kemoterapije).
- agranulocitoza izazvana lijekom Leponex u anamnezi.
- liječenje lijekom Leponex ne smije se započeti istodobno s drugim tvarima koji imaju značajan potencijal za izazivanje agranulocitoze; istovremena primjena depo antipsihotika se ne preporučuje.
- oslabljena funkcija koštane srži.
- nekontrolirana epilepsija.
- alkoholna i druge toksične psihoze, intoksikacija lijekovima, komatozna stanja.
- cirkulatorni kolaps i/ili depresija SŽS-a bilo kojeg uzroka.
- teški bubrežni ili srčani poremećaji (npr. miokarditis).
- aktivna bolest jetre povezana s mučninom, anoreksijom ili žuticom, progresivna bolest jetre, zatajenje jetre.

- paralitički ileus.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Agranulocitoza

Leponex može izazvati agranulocitozu. Incidencija agranulocitoze i stopa smrtnosti u onih koji su razvili agranulocitozu su značajno smanjeni nakon uvođenja praćenja broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila u krvi. Stoga su obvezne sljedeće mjere opreza koje se moraju provoditi u skladu sa službenim preporukama.

Zbog rizika koji se povezuju s lijekom Leponex, primjena ovog lijeka ograničena je na bolesnike u kojih je indicirano liječenje navedeno u dijelu 4.1:

- koji u početku imaju normalne nalaze leukocita (broj bijelih krvnih stanica: $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i apsolutni broj neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$), i
- u kojih je moguća redovita kontrola broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila (jedanput na tjedan tijekom prvih 18 tjedana liječenja, a zatim najmanje jedanput u 4 tjedna). Praćenje se mora nastaviti tijekom cijelog liječenja te još 4 tjedna nakon potpunog prestanka uzimanja lijeka Leponex.

Prije početka liječenja klopazinom bolesnici trebaju napraviti krvne pretrage (vidjeti „agranulocitoza“), te im treba uzeti anamnezu i napraviti fizikalni pregled. Bolesnike koji u anamnezi imaju srčanu bolest ili patološke nalaze na srcu prilikom fizikalnog pregleda treba uputiti specijalistu radi provođenja drugih pretraga, koje mogu uključivati EKG, a bolesnika se smije liječiti samo ako očekivane koristi jasno nadilaze rizike (vidjeti dio 4.3). Liječnik treba razmotriti snimanje EKG-a prije liječenja.

Liječnici koji propisuju lijek moraju u potpunosti slijediti mjere sigurne primjene.

Prije početka liječenja liječnik mora utvrditi, u skladu sa svojim najboljim saznanjem, da bolesnik prethodno nije imao hematoloških nuspojava na klopazin koje su zahtijevale prekid liječenja. Recepti se ne smiju davati za razdoblje dulje od razdoblja između dviju krvnih pretraga.

Trenutačni prekid liječenja lijekom Leponex je obavezan ako je broj bijelih krvnih stanica manji od $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ili ako je apsolutni broj neutrofila manji od $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) u bilo koje vrijeme tijekom liječenja lijekom Leponex. Bolesnici u kojih je liječenje lijekom Leponex prekinuto zbog smanjenja broja bijelih krvnih stanica ili nedostatka neutrofila ne smiju ponovno uzimati Leponex.

Prilikom svake kontrole, bolesnika koji uzima Leponex potrebno je podsjetiti da se odmah obrati svojem liječniku ako se jave znaci bilo kakve infekcije. Posebnu pažnju potrebno je posvetiti bolesnicima koji se žale na simptome nalik gripi, kao što su vrućica ili grlobolja, ili na ostale znakove infekcije koji bi ukazivali na neutropeniju. Bolesnici i njihovi skrbnici trebaju biti obaviješteni da u slučaju bilo kojeg od ovih simptoma odmah trebaju napraviti krvne pretrage. Liječnike koji propisuju ovaj lijek potrebno je poticati na čuvanje zapisa krvnih pretraga bolesnika i na poduzimanje potrebnih koraka kako bi spriječili da ovi bolesnici u budućnosti ponovno uzmu ovaj lijek.

Bolesnici s anamnezom primarnih poremećaja koštane srži smiju uzimati lijek samo ako korist liječenja nadilazi rizike. Te bolesnike prije liječenja lijekom Leponex treba pažljivo pregledati hematolog.

Posebna je pažnja potrebna u bolesnika s niskim brojem bijelih krvnih stanica zbog benigne etničke neutropenije, a liječenje lijekom Leponex u tih se bolesnika smije započeti samo uz suglasnost hematologa.

Kontrola broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila

Unutar 10 dana prije početka liječenja lijekom Leponex potrebno je odrediti broj bijelih krvnih stanica i napraviti diferencijalnu krvnu sliku, kako bi se osiguralo da će Leponex primiti samo bolesnici s normalnim brojem bijelih krvnih stanica i normalnim apsolutnim brojem neutrofila (broj bijelih krvnih stanica $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i apsolutni broj neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)). Nakon početka liječenja

lijekom Leponex broj bijelih krvnih stanica i apsolutni broj neutrofila mora se kontrolirati jedanput na tjedan tijekom 18 tjedana. Nakon toga kontrole se moraju provoditi najmanje svaka 4 tjedna.

Praćenje je potrebno nastaviti tijekom liječenja i 4 tjedna nakon prestanka uzimanja lijeka Leponex, odnosno do hematološkog oporavka (vidjeti „Nizak broj bijelih krvnih stanica i neutrofila“ u nastavku). Prilikom svake kontrole bolesnika je potrebno podsjetiti da se na prve znakove bilo kakve infekcije, vrućice, upale grla ili simptoma nalik gripi odmah obrati svom liječniku. Ako se pojave simptomi ili znakovi infekcije, potrebno je odmah odrediti broj bijelih krvnih stanica i napraviti diferencijalnu krvnu sliku.

Nizak broj bijelih krvnih stanica i neutrofila

Ako tijekom liječenja lijekom Leponex broj bijelih krvnih stanica padne između $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) i $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ili apsolutni broj neutrofila padne između $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) i $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), hematološke pretrage treba ponavljati najmanje dvaput na tjedan dok se ne stabilizira broj bijelih krvnih stanica unutar raspona od $3000 - 3500/\text{mm}^3$ ($3,0 - 3,5 \times 10^9/\text{l}$) i neutrofila unutar raspona od $1500 - 2000/\text{mm}^3$ ($1,5 - 2,0 \times 10^9/\text{l}$) ili više.

Trenutačni prekid liječenja lijekom Leponex je obavezan ako je broj bijelih krvnih stanica manji od $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ili ako je apsolutni broj neutrofila manji od $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) tijekom liječenja lijekom Leponex. Broj bijelih krvnih stanica i diferencijalnu krvnu sliku tad je potrebno određivati svakodnevno, a bolesnika pomno pratiti glede simptoma nalik gripi ili drugih simptoma koji upućuju na moguću infekciju. Preporučuje se potvrda hematoloških vrijednosti provođenjem dva mjerenja broja stanica u dva uzastopna dana; međutim, primjenu lijeka Leponex potrebno je prekinuti već nakon prve pretrage.

Nakon prekida primjene lijeka Leponex, potrebno je raditi hematološke pretrage dok se ne uspostavi hematološki oporavak.

Tablica 1:

Broj krvnih stanica		Potrebna mjera
Leukociti/ mm^3 (l)	Neutrofili/ mm^3 (l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Nastavak liječenja lijekom Leponex
Između ≥ 3000 i < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ i $< 3,5 \times 10^9$)	Između ≥ 1500 i < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ i $< 2,0 \times 10^9$)	Nastavak liječenja lijekom Leponex uz kontrolu broja stanica dvaput tjedno dok se broj ne stabilizira ili poveća.
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Odmah prestati s liječenjem lijekom Leponex, uzimati uzorke krvi svakodnevno dok se hematološki poremećaj ne riješi, paziti na infekciju. Ne izlagati bolesnika ponovno lijeku.

Ako je prekinuta primjena lijeka Leponex, a broj bijelih krvnih stanica i dalje ostaje ispod $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) ili apsolutni broj neutrofila pada ispod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), liječenje treba nastaviti iskusni hematolog.

Prekid liječenja zbog hematoloških razloga

Bolesnici u kojih je liječenje lijekom Leponex prekinuto zbog smanjenja broja bijelih krvnih stanica ili nedostatka ukupnog broja neutrofila (vidjeti iznad), ne smiju ponovno uzimati Leponex.

Liječnike koji propisuju ovaj lijek potrebno je poticati na čuvanje zapisa krvnih pretraga bolesnika i na poduzimanje potrebnih koraka kako bi spriječili da ovaj bolesnik u budućnosti slučajno ponovno uzme ovaj lijek.

Prekid liječenja zbog drugih razloga

U bolesnika koji su uzimali Leponex dulje od 18 tjedana i prekinuli s uzimanjem lijeka tijekom više od 3 dana, ali manje od 4 tjedna, potrebno je kontrolirati broj bijelih krvnih stanica i apsolutni broj neutrofila svakog tjedna tijekom sljedećih 6 tjedana. Ako se nisu pojavili hematološki poremećaji, prelazi se na

kontrole u razmacima ne duljim od 4 tjedna. Ako prekid liječenja lijekom Leponex traje 4 tjedna ili dulje, tijekom slijedećih 18 tjedana liječenja također su potrebne tjedne kontrole i ponovno titriranje doze (vidjeti dio 4.2).

Ostale mjere opreza

Eozinofilija

U slučaju **eozinofilije** preporučuje se prekid primjene lijeka Leponex ako broj eozinofila prelazi $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$), a liječenje može ponovno započeti tek kada broj eozinofila padne ispod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Trombocitopenija

U slučaju **trombocitopenije**, preporučuje se prekid primjene lijeka Leponex ako broj trombocita padne ispod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Kardiovaskularni poremećaji

Ortostatska hipotenzija, sa ili bez sinkope, može se javiti tijekom liječenja lijekom Leponex. Rijetko, kolaps može biti dubok i može biti popraćen srčanim i/ili respiratornim arestom. Takvi događaji javljaju se češće uz istovremenu primjenu benzodiazepina ili drugih psihotropnih lijekova (vidjeti dio 4.5) i tijekom početne titracije povezane s brzim povećanjem doze; vrlo rijetko se mogu javiti čak i nakon prve doze. Zbog toga je u bolesnika koji započinju liječenje lijekom Leponex potreban pomni nadzor liječnika. U bolesnika s Parkinsonovom bolešću potreban je nadzor krvnog tlaka u stajaćem i ležećem položaju tijekom prvih tjedana liječenja.

Analiza baza podataka o sigurnosti ukazuje da je primjena lijeka Leponex povezana s povećanim rizikom od **miokarditisa**, osobito, ali ne isključivo, tijekom prva dva mjeseca liječenja. Neki slučajevi miokarditisa su imali smrtni ishod. **Perikarditis/perikardijalni izljev i kardiomiopatija** su također bili prijavljeni kao nuspojave pri liječenju lijekom Leponex; ova izvješća su također uključivala smrtno ishode. Na pojavu miokarditisa ili kardiomiopatije treba posumnjati u bolesnika koji imaju trajnu tahikardiju u mirovanju, osobito u prva dva mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima te druge znakove i simptome srčanog zatajenja (npr. neobjašnjivi umor, dispneju, tahipneju) ili simptome nalik infarktu miokarda. Ostali simptomi koji mogu biti prisutni, uz gore navedene, uključuju simptome nalik gripi. Pri sumnji na miokarditis ili kardiomiopatiju, liječenje lijekom Leponex treba odmah prekinuti te bolesnika odmah uputiti kardiologu.

U bolesnika kojima je dijagnosticirana kardiomiopatija tijekom liječenja lijekom Leponex, postoji mogućnost razvoja inkompencije mitralnog zaliska. Inkompencija mitralnog zaliska zabilježena je u slučajevima kardiomiopatije povezane s liječenjem lijekom Leponex. U tim slučajevima inkompencije mitralnog zaliska zabilježena je ili blaga ili umjerena mitralna regurgitacija na dvodimenzionalnoj ehokardiografiji (2DEcho) (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike s miokarditisom ili kardiomiopatijom uzrokovanim klorzapinom ne smije se ponovno liječiti lijekom Leponex.

Infarkt miokarda

Nakon stavljanja lijeka na tržište zabilježeni su slučajevi **infarkta miokarda** koji mogu imati smrtni ishod. U većini tih slučajeva bilo je teško procijeniti uzročnu vezu zbog postojeće ozbiljne srčane bolesti i mogućih drugih uzroka.

Produljenje QT intervala

Kao i kod primjene drugih antipsihotika, savjetuje se oprez u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću ili **produljenjem QT intervala** u obiteljskoj anamnezi.

Kao i kod primjene drugih antipsihotika, potrebno je oprezno postupati kada se propisuje klorzapin s lijekovima za koje je poznato da produljuju QTc interval.

Cerebrovaskularni štetni događaji

Približno 3 puta veći rizik od **cerebrovaskularnih štetnih događaja** uočen je u randomiziranim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima u skupini s demencijom uz neke atipične antipsihotike. Mehanizam tog povećanog rizika nije poznat. Ne može se isključiti povećani rizik za druge antipsihotike ili u drugim skupinama bolesnika. Klopabin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s čimbenicima rizika za moždani udar.

Rizik od tromboembolije

Budući da Leponex može biti povezan s **tromboembolijom**, potrebno je izbjegavati imobilizaciju bolesnika.

Slučajevi venske tromboembolije (VTE) zabilježeni su s antipsihoticima. Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često imaju stečene čimbenike rizika za VTE, potrebno je identificirati sve moguće čimbenike rizika za VTE prije i tijekom liječenja lijekom Leponex, te poduzeti preventivne mjere.

Napadaji

Bolesnike koji u anamnezi imaju epilepsiju potrebno je pomno motriti tijekom liječenja lijekom Leponex, jer su bile prijavljene konvulzije povezane s dozom. U tim slučajevima dozu je potrebno sniziti (vidjeti dio 4.2), a ako je potrebno, započeti liječenje antikonvulzivima.

Antikolinergični učinci

Leponex ima antikolinergično djelovanje, koje može izazvati nuspojave u čitavom tijelu. Potreban je pažljivi nadzor bolesnika s **povećanom prostatom** i **glaukomom uskog kuta**. Vjerojatno zbog svojih antikolinergičnih svojstava, Leponex se povezuje s različitim stupnjevima **poremećaja crijeвне peristaltike**, koji se kreću od **konstipacije** do **crijevne opstrukcije**, **zastoja stolice**, **paralitičkog ileusa**, **megakolona** i **infarkta/ishemije crijeva** (vidjeti dio 4.8). U rijetkim prilikama su ovi slučajevi imali smrtni ishod. Posebna pažnja je potrebna u bolesnika koji istovremeno uzimaju lijekove za koje se zna da uzrokuju konstipaciju (osobito one s antikolinergičkim svojstvima kao što su neki antipsihotici, antidepresivi te antiparkinsonici), u onih koji u anamnezi navode bolest debelog crijeva ili kirurški zahvat u abdomenu jer to može pogoršati stanje. Od životne je važnosti prepoznati i aktivno liječiti konstipaciju.

Vrućica

Tijekom liječenja lijekom Leponex može se javiti prolazni **porast temperature** iznad 38 °C, s najvišom učestalošću unutar prva 3 tjedna liječenja. Ova je vrućica općenito benigna. Katkada može biti povezana s porastom ili padom broja bijelih krvnih stanica. Bolesnike s vrućicom potrebno je pažljivo pregledati, da bi se isključila mogućnost postojanja infekcije ili razvoja agranulocitoze. U slučaju jake vrućice mora se uzeti u obzir mogućnost **neuroleptičkog malignog sindroma** (NMS). Ako se potvrdi dijagnoza NMS-a, potrebno je odmah prestati primjenjivati Leponex i poduzeti odgovarajuće medicinske mjere.

Padovi

Leponex može uzrokovati napadaje, somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motornu i senzornu nestabilnost koji mogu dovesti do pada i posljedičnih lomova i drugih ozljeda. U bolesnika s tim bolestima i stanjima ili koji uzimaju lijekove koji mogu pogoršati te učinke, je, prilikom započinjanja liječenja antipsihoticima ili ponavljajući za bolesnike na dugotrajnoj terapiji antipsihoticima, potrebno procijeniti ukupni rizik od padova.

Metaboličke promjene

Atipični antipsihotici, što uključuje i Leponex, povezani su s metaboličkim promjenama koje mogu povećati kardiovaskularni/cerebrovaskularni rizik. Te metaboličke promjene mogu uključivati hiperglikemiju, dislipidemiju te porast tjelesne težine. Dok atipični antipsihotici mogu uzrokovati neke metaboličke promjene, svaki lijek u svojoj skupini ima vlastiti specifičan profil.

Hiperglikemija

Poremećaj tolerancije glukoze i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti tijekom liječenja klopabinom prijavljeni su rijetko. Mehanizam ove moguće nuspojave nije utvrđen. Slučajevi teške hiperglikemije s ketoacidozom i hiperosmolarnom komom u bolesnika koji nisu imali hiperglikemiju u anamnezi vrlo rijetko

su prijavljeni. Neki od tih slučajeva završili su smrću. Prema podacima o praćenju bolesnika, prestanak primjene klopazina uglavnom je doveo do nestanka poremećaja tolerancije glukoze, a ponovna primjena klopazina je rezultirala ponovnim poremećajem regulacije glikemije. Bolesnike s utvrđenom dijagnozom šećerne bolesti koji započinju liječenje atipičnim antipsihotikom potrebno je redovito pratiti zbog mogućeg pogoršanja kontrole glukoze. Bolesnici s čimbenicima rizika za šećernu bolest (npr. pretilost, šećerna bolest u obiteljskoj anamnezi) koji započinju liječenje atipičnim antipsihoticima moraju obaviti pretragu glukoze u krvi natašte na početku liječenja te periodički tijekom liječenja. Bolesnici u kojih se razvijaju simptomi hiperglikemije tijekom liječenja atipičnim antipsihoticima moraju obaviti pretragu glukoze u krvi natašte. U nekim slučajevima hiperglikemija se povukla kada je prekinuta primjena atipičnih antipsihotika; međutim, neki bolesnici morali su nastaviti liječenje šećerne bolesti unatoč prestanku uzimanja suspektnog lijeka. Prestanak primjene klopazina potrebno je razmotriti u bolesnika u kojih nije uspjela odgovarajuća regulacija glikemije.

Dislipidemija

U bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, što uključuje i Leponex, bile su uočene nepoželjne promjene razine lipida. Preporučuje se kliničko praćenje, uključujući i početne te naknadne periodičke pretrage lipida u bolesnika koji koriste klopazin.

Porast tjelesne težine

Porast tjelesne težine uočen je uz primjenu atipičnih antipsihotika, što uključuje i Leponex. Preporučuje se kliničko praćenje tjelesne težine.

Povratni „rebound“ učinak i učinak ustezanja

Prijavljene su reakcije akutnog ustezanja nakon naglog prestanka primjene klopazina, stoga se preporučuje postepeno prekidanje. Ako je nagli prekid liječenja nužan (npr. zbog leukopenije), bolesnika je potrebno pažljivo pratiti zbog moguće ponovne pojave simptoma psihoze i simptoma uzrokovanih povećanom aktivnošću kolinergičkog sustava, kao što su profuzno znojenje, glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici sa stabilnim postojećim poremećajima jetre mogu uzimati Leponex, ali uz redovitu kontrolu jetrene funkcije. Testove jetrene funkcije potrebno je obavljati u bolesnika u kojih se tijekom liječenja lijekom Leponex razvijaju simptomi moguće **disfunkcije jetre**, kao što su mučnina, povraćanje i/ili anoreksija. Ako je povišenje vrijednosti klinički značajno (više od 3x GGN) ili ako se pojave simptomi žutice, liječenje lijekom Leponex mora se prekinuti. Liječenje se može nastaviti (vidjeti „Ponovno započinjanje liječenja“ u dijelu 4.2) tek kad rezultati testova jetrene funkcije budu normalni. U takvim slučajevima, jetrenu funkciju potrebno je pažljivo pratiti nakon ponovnog uvođenja lijeka Leponex.

Bolesnici u dobi od 60 i više godina

Preporučuje se započeti liječenje bolesnika u dobi od 60 i više godina nižom dozom (vidjeti dio 4.2).

Tijekom liječenja lijekom Leponex može doći do razvoja ortostatske hipotenzije, a zabilježena je i tahikardija koja se pripisuje uzimanju lijeka. Bolesnici u dobi 60 godina i više, pogotovo oni s oštećenom srčanom funkcijom, mogu imati veću sklonost prema ovim nuspojavama.

Bolesnici u dobi od 60 i više godina mogu isto tako biti osobito osjetljivi na antikolinergične učinke lijeka Leponex, kao što su retencija mokraće i konstipacija.

Povećana smrtnost u starijih osoba s demencijom:

Podaci iz dva velika opservacijska ispitivanja ukazuju su da su stariji bolesnici s demencijom liječeni antipsihoticima izloženi malom povećanju rizika smrti u usporedbi s onima koji nisu liječeni. Nema dovoljno podataka za pouzdanu procjenu stupnja rizika, a razlog povećanog rizika nije poznat.

Leponex nije odobren za liječenje poremećaja ponašanja povezanih s demencijom.

Ovaj lijek sadrži laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije kod istovremene primjene

Lijekovi za koje je poznato da imaju znatan potencijal depresije funkcije koštane srži ne smiju se primjenjivati istovremeno s lijekom Leponex (vidjeti dio 4.3).

Depo antipsihotici dugog djelovanja (koji imaju mijelosupresivni potencijal) ne smiju se primjenjivati istovremeno s lijekom Leponex jer se ne mogu dovoljno brzo ukloniti iz organizma u situacijama kada to može biti potrebno, npr. kod neutropenije (vidjeti dio 4.3).

Alkohol se također ne smije primjenjivati istovremeno s lijekom Leponex zbog mogućeg pojačavanja sedativnog učinka.

Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Leponex može pojačati centralne učinke depresora središnjeg živčanog sustava (SŽS) kao što su narkotici, antihistaminici i benzodiazepini. Poseban oprez je potreban na početku liječenja lijekom Leponex u bolesnika koji uzimaju benzodiazepine ili druge psihotropne lijekove. U tih je bolesnika moguće povećan rizik cirkulatornog kolapsa, koji u rijetkim slučajevima može biti dubok i praćen srčanim i/ili respiratornim arestom. Nije jasno bi li se srčani i/ili respiratorni arest mogao spriječiti prilagodbom doze.

Zbog mogućeg aditivnog učinka, oprez je potreban kod istovremene primjene lijekova s antikolinergičnim, hipotenzivnim ili respiratorno-depresivnim učinkom.

Zbog svojih anti- α -adrenergičnih svojstava Leponex može smanjiti učinak noradrenalina ili drugih predominantno α -adrenergičnih agensa na povišenje krvnog tlaka, kao i promijeniti učinak adrenalina na tlak.

Istovremena primjena lijekova za koje se zna da inhibiraju aktivnost nekih izoenzima citokroma P450 može povećati koncentraciju klozapina, te je dozu klozapina potrebno smanjiti kako bi se spriječile nuspojave. Ovo je posebno važno za CYP 1A2 inhibitore kao što je kofein (vidjeti niže), perazin i selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina fluvoksamin. Neki od ostalih inhibitora ponovne pohrane serotonina kao što su fluoksetin, paroksetin, te u manjem stupnju sertralin, inhibitori su CYP 2D6, i posljedično, manje su vjerojatne farmakokinetičke interakcije s klozapinom. Isto tako, farmakokinetičke interakcije s inhibitorima CYP 3A4 kao što su azolski anitimikotici, cimetidin, eritromicin i inhibitori proteaze nisu vjerojatne, iako su neke bile prijavljene. Hormonski kontraceptivi (uključujući kombinaciju estrogena i progesterona te samo progesteron) su inhibitori CYP1A2, CYP3A4 i CYP2C19. Stoga pri započinjanju ili prekidu primjene hormonskih kontraceptiva može biti potrebna prilagodba doze klozapina. Budući da je koncentracija klozapina u plazmi povećana uzimanjem kofeina i snižena za oko 50 % nakon razdoblja od 5 dana bez uzimanja kofeina, možda će biti potrebne promjene doziranja klozapina kod promjena navika vezanih uz uzimanje napitaka s kofeinom. U slučaju iznenadnog prestanka pušenja, koncentracija klozapina u plazmi može porasti, čime se povećava vjerojatnost nastanka nuspojava.

Prijavljeni su i slučajevi interakcija između citaloprama i klozapina, što može povećati rizik od nuspojava povezanih s klozapinom. Priroda ovih interakcija do sada nije potpuno razjašnjena.

Istovremena primjena lijekova za koje je poznato da induciraju aktivnost enzima citokroma P450 može sniziti razinu klozapina u plazmi, dovodeći do smanjene djelotvornosti. Tvari poznate po tome što induciraju djelovanje enzima citokroma P450 i za koje su zabilježene interakcije s klozapinom uključuju npr. karbamazepin (ne smije se primijeniti zajedno s klozapinom zbog mijelosupresivnog učinka), fenitoin i rifampicin. Poznati induktori CYP1A2 kao što je omeprazol, mogu dovesti do smanjenja razine klozapina. Mogućnost smanjenja djelotvornosti klozapina treba uzeti u obzir kada se koristi u kombinaciji s ovim tvarima.

Ostale interakcije

Istovremena primjena litija ili drugih tvari koje djeluju na SŽS može povećati rizik razvoja neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).

Postoje rijetka, ali ozbiljna izvješća o epileptičnim napadajima, uključujući pojavu napadaja u bolesnika koji nemaju epilepsiju, kao i o izoliranim slučajevima delirija kada je Leponex primjenjivan zajedno s valproatnom kiselinom. Ovi učinci su moguća posljedica farmakodinamičke interakcije čiji mehanizam još nije utvrđen.

Oprez je potreban u bolesnika koji se istovremeno liječe tvarima koje su ili inhibitori ili induktori izoenzima citokroma P450. Do sada nisu zapažene klinički značajne interakcije s tricikličkim antidepressivima, fenotiazinima i anti-aritmici skupine 1_C za koje je poznato da se vežu na citokrom P450 2D6.

Kao i pri primjeni drugih antipsihotika, savjetuje se oprez kada se klopazin propisuje uz lijekove za koje je poznato da povećavaju QTc interval, ili uzrokuju neravnotežu elektrolita.

Pregled interakcija lijekova za koje se vjeruje da su najvažnije pri primjeni lijeka Leponex prikazane su u Tablici 2. Popis nije potpun.

Tablica 2: Najčešće interakcije lijeka Leponex s drugim lijekovima

Lijek	Interakcije	Napomena
Supresori koštane srži (npr. karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamidi (npr. kotrimoksazol), pirazolonski analgetici (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksični lijekovi i depo injekcije antipsihotika dugog djelovanja	Interakcijom se povećava rizik i/ili težina supresije koštane srži.	Leponex <u>ne smije se koristiti</u> istovremeno s drugim lijekovima za koje je poznato da mogu izazvati supresiju funkcije koštane srži (vidjeti dio 4.3).
Benzodiazepini	Istovremena primjena može povećati rizik nastanka cirkulatornog kolapsa, što može dovesti do srčanog i/ili respiratornog aresta.	Iako se rijetko pojavljuje, potreban je oprez kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno. Prema dosadašnjim izvješćima respiratorna depresija je mnogo češća na početku liječenja ovom kombinacijom ili kad se Leponex dodaje već uspostavljenoj terapiji benzodiazepinima.
Antikolinergici	Leponex pojačava djelovanje ovih lijekova svojom antikolinergičkom aktivnošću.	Nadzor bolesnika zbog mogućih antikolinergičkih nuspojava, npr. konstipacije, osobito kada se primjenjuju kao pomoć pri kontroli hipersalivacije.
Antihipertenzivi	Leponex može pojačati hipotenzivni učinak ovih lijekova putem svojih simpatomimetičkih antagonističkih učinaka.	Potreban je oprez kod istovremene primjene lijeka Leponex s antihipertenzivima. Bolesnike je potrebno upozoriti na rizik od moguće hipotenzije, osobito tijekom inicijalnog titriranja doze.
Alkohol, inhibitori MAO, depresori SŽS-a uključujući narkotike i benzodiazepine	Pojačani učinci na SŽS. Dodatna depresija SŽS-a, ometanje kognitivne i motoričke funkcije	Potreban je oprez kada se Leponex primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji djeluju na

	kada se primjenjuje istovremeno s ovim tvarima.	SŽS. Upozorite bolesnike na mogući dodatni sedativni učinak te da ne upravljaju vozilima ili strojevima.
Lijekovi koji se visokim afinitetom vežu na proteine (npr. varfarin i digoksin)	Leponex može uzrokovati povećanu koncentraciju ovih lijekova u plazmi zbog odvajanja od proteina plazme.	Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućeg razvoja nuspojava vezanih uz ove lijekove, te ako je potrebno, prilagoditi dozu lijeka koji se veže na proteine plazme.
Fenitoin	Istovremena primjena fenitoina s lijekom Leponex može dovesti do smanjenja koncentracije klopazina u plazmi.	Ako je primjena fenitoina neophodna, bolesnike je potrebno nadzirati zbog pogoršanja ili ponovne pojave psihotičnih simptoma.
Litij	Istovremena primjena povećati rizik razvoja neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).	Potreban je oprez i praćenje pojave znakova i simptoma NMS-a.
Tvari koje induciraju CYP1A2 (npr. omeprazol)	Istovremena primjena može sniziti razine klopazina.	Treba imati na umu moguću smanjenu djelotvornost klopazina.
Tvari koje inhibiraju CYP1A2 npr. fluvoksamin, kofein, ciprofloksacin, perazin ili oralni kontraceptivi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Istovremena primjena može povisiti razine klopazina.	Moguć veći broj nuspojava. Oprez je također potreban pri prekidanju istovremene primjene lijekova koji inhibiraju CYP1A2 ili CYP3A4 jer mogu dovesti do sniženja razine klopazina. Učinak inhibicije CYP2C19 može biti minimalan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni klopazina u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Pri propisivanju lijeka trudnicama potreban je oprez.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući Leponex) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće u riziku je od nuspojava uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati u težini i trajanju nakon poroda. Zabilježene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, poremećaj disanja i poremećaj hranjenja. Stoga je novorođenčad potrebno pažljivo nadzirati.

Dojenje

Pokusi na životinjama pokazuju da se klopazin izlučuje u mlijeko, a opaženi su i učinci na dojenčad; stoga majke koje uzimaju Leponex ne smiju dojiti.

Plodnost

Dostupni podaci o učincima klopazina na plodnost ljudi su ograničeni i nedostatni za konačan zaključak. U mužjaka i ženki štakora klopazin nije utjecao na plodnost kada se primjenjivao u dozama do 40 mg/kg, što odgovara dozi od 6,4 mg/kg u ljudi ili približno trećini maksimalne dopuštene doze u odraslih.

Žene u reproduktivnoj dobi

Povrat normalne menstruacije može se pojaviti kao rezultat prijelaza s drugih antipsihotika na Leponex. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog sposobnosti lijeka Leponex da izazove sedaciju i snizi prag napadaja, treba izbjegavati aktivnosti poput upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, osobito u prvim tjednima liječenja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava klopazina se uglavnom može predvidjeti iz njegovih farmakoloških svojstava. Važna iznimka je njegova sklonost izazivanja agranulocitoze (vidjeti dio 4.4). Zbog tog rizika njegova je primjena strogo ograničena na liječenje shizofrenije koja ne reagira na dosadašnje liječenje te psihoze tijekom Parkinsonove bolesti u slučajevima neuspjeha standardnog liječenja. Dok je praćenje krvnih testova neophodni dio brige o bolesnicima koji uzimaju klopazin, liječnici trebaju biti svjesni drugih rijetkih, ali ozbiljnih nuspojava koje se mogu rano dijagnosticirati samo opreznim promatranjem i ispitivanjem bolesnika kako bi se spriječio pobol (morbiditet) i smrtnost (mortalitet).

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

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

Krv i limfni sustav

Razvoj granulocitopenije i agranulocitoze je rizik svojstven za liječenje lijekom Leponex. Premda je u pravilu reverzibilna nakon prekida liječenja, agranulocitoza može dovesti do sepse i biti smrtonosna. Zbog toga što je potreban trenutčan prekid liječenja kako bi se spriječio razvoj životno-ugrožavajuće agranulocitoze, praćenje broja bijelih krvnih stanica je obavezno (vidjeti dio 4.4). U Tablici 3 je navedena procjena incidencije agranulocitoze u pojedinom razdoblju liječenja lijekom Leponex.

Tablica 3: Procjena incidencije agranulocitoze¹

Trajanje liječenja	Incidencija agranulocitoze na 100 000 osoba-tjedana ² promatranja
0 – 18 tjedana	32,0
19 – 52 tjedana	2,3
53 tjedna i dulje	1,8

¹ Podaci iz UK Clozaril Patient Monitoring Service doživotnog registra, iskustva između 1989. i 2001.

² Osoba-vrijeme je zbroj osobnih jedinica vremena u kojem su bolesnici iz registra bili izloženi lijeku Leponex prije nego se razvila agranulocitoza. Npr. 100 000 osoba-tjedana može se opaziti u 1000 bolesnika koji su u registru 100 tjedana ($100 \times 1000 = 100\,000$) ili u 200 bolesnika koji su u registru 500 tjedana ($200 \times 500 = 100\,000$) prije pojave agranulocitoze.

Ukupna incidencija agranulocitoze prema iskustvu UK Clozaril Patient Monitoring Service doživotnog registra (0 – 11,6 godina između 1989. i 2001.) je 0,78 %. Većina slučajeva (oko 70 %) se pojavljuje u prvih 18 tjedana liječenja.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Poremećaj tolerancije glukoze i/ili razvoj ili pogoršanje šećerne bolesti tijekom liječenja klopazinom prijavljeni su rijetko. Vrlo rijetko je u bolesnika liječenih lijekom Leponex bez prethodne hiperglikemije u anamnezi bila prijavljena teška hiperglikemija, koja je povremeno dovela do ketoacidoze/hiperosmolarne kome. Razine glukoze su se u većine bolesnika vratile na normalu nakon ukidanja lijeka Leponex, a u nekoliko se slučajeva hiperglikemija vratila nakon ponovnog uvođenja lijeka. Premda većina bolesnika ima

čimbenike rizika za razvoj šećerne bolesti neovisne o inzulinu, hiperglikemija je također zabilježena i u bolesnika u kojih nisu bili poznati čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji živčanog sustava

Najčešće nuspojave uključuju omamljenost/sedaciju i omaglicu.

Leponex može uzrokovati promjene EEG-a, uključujući pojavu šiljak-val kompleksa. On snižava prag za napadaje vezano uz dozu i može izazvati miokloničke grčeve i generalizirane napadaje. Ovi simptomi se češće pojavljuju uz nagla povećanja doza i u bolesnika koji imaju epilepsiju. U tim slučajevima potrebno je smanjiti dozu i ako je potrebno, započeti liječenje antikonvulzivom. Karbamazepin je potrebno izbjegavati zbog njegovog potencijala za depresiju funkcije koštane srži, a za druge antikonvulzivne lijekove treba imati na umu mogućnost farmakokinetičkih interakcija. U bolesnika liječenih lijekom Leponex rijetko je došlo do pojave delirija.

U bolesnika liječenih drugim antipsihotičnim lijekovima vrlo rijetko je prijavljena tardivna diskinezija tijekom liječenja lijekom Leponex. Stanje bolesnika u kojih se razvila tardivna diskinezija uz druge antipsihotike poboljšalo se uz primjenu lijeka Leponex.

Srčani poremećaji

Mogu se pojaviti tahikardija i posturalna hipotenzija sa ili bez sinkope, naročito u prvim tjednima liječenja. Na prevalenciju i težinu hipotenzije utječe brzina i veličina titriranja doze. Pri primjeni lijeka Leponex zabilježen je cirkulatorni kolaps kao rezultat duboke hipotenzije, prvenstveno povezan s agresivnom titracijom, s ozbiljnom posljedicom srčanog ili respiratornog aresta.

U vrlo malog broja bolesnika liječenih lijekom Leponex mogu se pojaviti promjene u EKG-u slične onima koje se javljaju i pri liječenju drugim antipsihoticima, uključujući depresiju S-T segmenta te izravnane, odnosno inverzije T valova, što se vraća na normalu nakon prekida liječenja lijekom Leponex. Klinički značaj ovih promjena nije razjašnjen. Međutim, ove promjene su se javljale u bolesnika s miokarditisom, koji zato moraju biti pod nadzorom.

Zabilježeni su izolirani slučajevi srčanih aritmija, perikarditisa/perikardijalnog izljeva i miokarditisa od kojih su neki završavali smrću. Većina slučajeva miokarditisa se pojavila u prva 2 mjeseca liječenja lijekom Leponex. Kardiomiopatija se uglavnom pojavila kasnije tijekom liječenja.

Eozinofilija je bila prijavljena istovremeno uz neke slučajeve miokarditisa (oko 14 %), međutim nije poznato u kolikoj je mjeri eozinofilija pouzdana u predviđanju karditisa.

Znakovi i simptomi miokarditisa i kardiomiopatije uključuju trajnu tahikardiju u mirovanju, palpitacije, aritmije, bol u prsima te druge znakove i simptome zatajenja srca (npr. neobjašnjivi umor, dispneju, tahipneju) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda. Ostali simptomi koji mogu biti prisutni, uz gore navedene, uključuju simptome nalik gripi.

Poznata je pojava iznenadnih, neobjašnjivih smrti među psihijatrijskim bolesnicima koji uzimaju antipsihotike, ali također i među neliječenim psihijatrijskim bolesnicima. Takve smrti su vrlo rijetko prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Leponex.

Krvožilni poremećaji

Prijavljeni su rijetki slučajevi tromboembolije.

Poremećaji dišnog sustava

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

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često su prijavljeni konstipacija i hipersalivacija, a mučnina i povraćanje često. Vrlo rijetko je prijavljen ileus (vidjeti dio 4.4). Liječenje lijekom Leponex rijetko se može povezati s disfagijom. Aspiracija hrane može se pojaviti u bolesnika s disfagijom ili kao posljedica predoziranja.

Poremećaji jetre i žuči

Mogu se pojaviti prolazna, asimptomatska povišenja vrijednosti jetrenih enzima i rijetko hepatitis i kolestatska žutica. Vrlo rijetko je prijavljena fulminantna nekroza jetre. Ako se razvije žutica, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Leponex (vidjeti dio 4.4). Rijetko je prijavljen akutni pankreatitis.

Bubrežni poremećaji

Prijavljeni su izolirani slučajevi akutnog intersticijskog nefritisa pri liječenju lijekom Leponex.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko bili su prijavljeni slučajevi priapizma.

Opći poremećaji

Slučajevi neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) prijavljeni su u bolesnika koji su primali Leponex, sam i u kombinaciji s litijem ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS.

Bile su prijavljivane reakcije akutnog ustezanja (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava:

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

Tablica 4: Procjena učestalosti nuspojava liječenja procijenjena iz spontanih prijava i izvješća kliničkih ispitivanja

Nuspojave su navedene prema učestalosti, uz korištenje sljedeće učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko (od $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	
Nepoznato:	Sepsa*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	Leukopenija/sniženje broja bijelih krvnih stanica/neutropenija, eozinofilija, leukocitoza
Manje često:	Agranulocitoza
Rijetko:	Anemija
Vrlo rijetko:	Trombocitopenija, trombocitemija
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato:	Angioedem*, leukocitoklastični vaskulitis*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Endokrini poremećaji	
Nepoznato:	Pseudofeokromocitom
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često:	Porast tjelesne težine
Rijetko:	Šećerna bolest, poremećena tolerancija glukoze, pretilost*
Vrlo rijetko:	Hiperosmolarna koma, ketoacidoza, teška hiperglikemija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Disartrija
Manje često:	Disfemija
Rijetko:	Agitacija, nemir
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	Omamljenost/sedacija, omaglica
Često:	Napadaji/konvulzije/mioklonički trzaji, ekstrapiramidalni simptomi, akatizija, tremor, rigiditet, glavobolja
Manje često:	Neuroleptički maligni sindrom (NMS)
Rijetko:	Konfuzija, delirij
Vrlo rijetko:	Tardivna diskinezija, opsesivno-kompulzivni simptomi
Nepoznato:	Kolinergični sindrom (nakon naglog ustezanja)*, promjene na EEG-u*, pleurotonus*, sindrom nemirnih nogu*
Poremećaji oka	
Često:	Zamagljen vid
Srčani poremećaji	
Vrlo često:	Tahikardija
Često:	Promjene na EKG-u
Rijetko:	Cirkulatorni kolaps, aritmije, miokarditis, perikarditis/perikardijalni izljev
Vrlo rijetko:	Kardiomiopatija, srčani arest
Nepoznato:	Infarkt miokarda*, **, miokarditis*, **, bolovi u prsnoj koži/angina pectoris*, fibrilacija atrija*, palpitacije*, inkompetencija mitralnog zalistka povezana s kardiomiopatijom uslijed primjene klorzapina*
Krvožilni poremećaji	
Često:	Sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija
Rijetko:	Tromboembolija
Nepoznato:	Hipotenzija*, venska tromboembolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Rijetko:	Aspiracija hrane, pneumonija i infekcija donjih dišnih puteva koja može biti smrtonosna, apneja u snu*
Vrlo rijetko:	Respiratorna depresija/arrest
Nepoznato:	Pleuralni izljev*, kongestija nosa*
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	Konstipacija, hipersalivacija
Često:	Mučnina, povraćanje, anoreksija, suha usta
Rijetko:	Disfagija
Vrlo rijetko:	Opstrukcija crijeva/paralitički ileus/fekalna impakcija, povećanje paratiroidnih žlijezda
Nepoznato:	Megakolon*, **, infarkt/ishemija crijeva*, **, nekroza crijeva*, **, ulkus

	crijeva*, ** i perforacija crijeva*, **, proljev*, nelagoda u abdomenu/žgaravica/dispepsija*, kolitis*
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	Povećanje vrijednosti jetrenih enzima
Rijetko:	Pankreatitis, hepatitis, kolestatska žutica
Vrlo rijetko:	Fulminantna nekroza jetre
Nepoznato:	Steatoza jetre*, nekroza jetre*, hepatotoksičnost*, fibroza jetre*, ciroza jetre*, poremećaji jetre uključujući događaje koji mogu dovesti do po život opasne situacije kao što je oštećenje jetre (jetreno, kolestatsko ili miješano), fatalno zatajenje jetre i transplantacija jetre*.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo rijetko:	Kožne reakcije
Nepoznato:	Poremećaji pigmentacije*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato:	Rabdomioliza*, mišićna slabost*, mišićni spazmi*, bol u mišićima*, sistemski lupus eritematosus*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	Urinarna retencija, urinarna inkontinencija
Vrlo rijetko:	Tubulointersticijski nefritis
Nepoznato:	Zatajenje bubrega*, noćna enureza*
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	
Nepoznato:	Neonatalni sindrom ustezanja (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Vrlo rijetko:	Prijapizam
Nepoznato:	Retrogradna ejakulacija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često:	Benigna hipertermija, poremećaji u znojenju/regulaciji temperature, vrućica, umor
Vrlo rijetko:	Iznenadna neobjašnjiva smrt
Nepoznato:	Poliserozitis*
Pretrage	
Rijetko:	Povišenje CPK
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često:	Padovi (povezani s napadajima izazvanim klorzapinom, somnolencijom, posturalnom hipotenzijom, motornom i senzornom nestabilnošću)*

* Nuspojave izvedene iz iskustava nakon stavljanja lijeka u promet putem spontaniz izvješća i slučajeva iz literature.

** Ove nuspojave su ponekad bile smrtonosne.

Uočene su vrlo rijetke pojave ventrikularne tahikardije i produljenja QT intervala koje bi mogle biti povezane s Torsades De Pointes, iako uzročno-posljedična veza s primjenom ovog lijeka nije nedvojbeno potvrđena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučajevima akutnog namjernog ili nenamjernog predoziranja lijekom Leponex, za koje postoje informacije o ishodu, smrtnost se za sada kreće oko 12 %. Većina fatalnih događaja bila je povezana sa zatajenjem srca ili upalom pluća zbog aspiracije, a nastali su s dozama većim od 2000 mg. Postoje izvješća o bolesnicima, koji su se oporavili nakon prekomjerne doze veće od 10 000 mg. Međutim, u nekoliko odraslih osoba, prvenstveno onih koji prethodno nisu bili izloženi lijeku Leponex, uzimanje niske doze od samo 400 mg dovelo je do po život opasnog komatoznog stanja, a u jednom slučaju i do smrti. U mlađe djece uzimanje 50 mg do 200 mg rezultiralo je jakim sedacijom ili komom bez smrtnog ishoda.

Znakovi i simptomi

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

Liječenje

Za Leponex ne postoje specifični antidoti.

Ispiranje želuca i/ili primjena aktivnog ugljena unutar prvih 6 sati nakon uzimanja lijeka. Nije vjerojatno da će peritonejska dijaliza i hemodijaliza imati učinak. Simptomatska terapija uz kontinuirani nadzor rada srca i disanja, praćenje elektrolita i acidobazne ravnoteže. Potrebno je izbjegavati primjenu adrenalina u liječenju hipotenzije zbog mogućnosti obrnutog učinka adrenalina na krvni tlak.

Potreban je pažljiv nadzor tijekom najmanje 5 dana zbog mogućih kasnih reakcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici; diazepini, oksazepini, tiazepini i oksepini
ATK oznaka: N05AH02

Mehanizam djelovanja

Pokazalo se da je Leponex antipsihotik različit od klasičnih antipsihotika. U farmakološkim pokusima ova djelatna tvar ne izaziva katalepsiju i ne inhibira stereotipno ponašanje izazvano apomorfinom ili amfetaminom. Ima samo slabo blokirajuće djelovanje na receptore dopamina D₁, D₂, D₃ i D₅, ali pokazuje visok afinitet vezivanja za D₄ receptor.

Farmakodinamički učinci

Leponex izražava snažne anti- α -adrenergičke, antikolinergičke, antihistaminske i, na podražajne reakcije, inhibirajuće učinke. Također je ustanovljeno da posjeduje antiserotoninska svojstva.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički, Leponex izaziva brzu i izraženu sedaciju i jake antipsihotične učinke u bolesnika sa shizofrenijom, koja je rezistentna na druge lijekove. U takvim slučajevima Leponex je pokazao povoljan učinak na pozitivne i negativne simptome shizofrenije u kratkotrajnim ispitivanjima. U kliničkom ispitivanju otvorenog tipa na 319 bolesnika rezistentnih na liječenje tijekom 12 mjeseci, klinički značajno poboljšanje opaženo je u oko 37 % bolesnika unutar prvog tjedna liječenja i u oko 44 % bolesnika koji su nastavili liječenje do 12 mjeseci. Poboljšanje je definirano kao približno 20 % smanjenje vrijednosti rezultata na Kratkoj psihijatrijskoj skali procjene (engl. *Brief Psychiatric rating Scale Score*) u odnosu na početak. Osim toga, opisano je poboljšanje u nekim vidovima kognitivne disfunkcije.

U usporedbi s klasičnim antipsihoticima, Leponex uzrokuje manje ekstrapiramidnih nuspojava kao što su akutna distonija, parkinsonizmu slične nuspojave i akatizija. Suprotno od klasičnih antipsihotika, Leponex uzrokuje mali ili nikakav porast lučenja prolaktina, pa se na taj način izbjegavaju nuspojave kao što su ginekomastija, amenoreja, galaktoreja i impotencija.

Ozbiljne moguće nuspojave tijekom liječenja lijekom Leponex su granulocitopenija i agranulocitoza s procijenjenom učestalosti od 3 % odnosno 0,7 %. S obzirom na taj rizik, primjenu lijeka Leponex potrebno je ograničiti na bolesnike koji su rezistentni na drugo liječenje i bolesnike s psihozom kod Parkinsonove bolesti kod kojih standardna terapija nije imala učinka (vidjeti dio 4.1), te one bolesnike u kojih su moguće redovite hematološke kontrole (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija lijeka Leponex primijenjenog kroz usta je 90 % do 95 %; hrana ne utječe na brzinu niti na stupanj apsorpcije.

Leponex se umjereno metabolizira prvim prolaskom kroz jetru, što rezultira apsolutnom biološkom raspoloživošću od 50 do 60 %.

Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže, kada se daje dvaput na dan, vršne koncentracije u krvi postižu se u prosjeku za 2,1 sat (raspon: 0,4 – 4,2 sata), a volumen distribucije iznosi 1,6 l/kg. Oko 95 % lijeka Leponex se veže na proteine plazme.

Biotransformacija/metabolizam

Leponex se gotovo u potpunosti metabolizira prije izlučivanja putem CYP1A2 i CYP3A4, te u određenoj mjeri putem CYP2C19 i CYP2D6. Od glavnih metabolita samo je jedan aktivan, i to demetil metabolit. Farmakološko djelovanje slično je onom klopazina, ali znatno slabije i kraće.

Eliminacija

Klozapin se izlučuje u dvije faze, uz prosječno poluvrijeme eliminacije od 12 sati (raspon: 6 – 26 sati). Nakon pojedinačne doze od 75 mg vrijednost prosječnog poluvremena eliminacije bila je 7,9 sati; ona se povisila na 14,2 sata kada je stanje ravnoteže bilo postignuto primjenom dnevnih doza od 75 mg tijekom najmanje 7 dana.

Nepromijenjena djelatna tvar u urinu i fecesu nalazi se samo u tragovima. Oko 50 % primijenjene doze izluči se u obliku metabolita urinom, a 30 % fecesom.

Linearnost/nelinearnost

Povećanja doze od 37,5 mg na 75 mg i 150 mg davanjem dvaput na dan rezultirala su u stanju dinamičke ravnoteže linearnim, o dozi ovisnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) u plazmi, kao i proporcionalnim povećanjem vršnih i minimalnih koncentracija u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti (vidjeti dio 4.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVdC – aluminijski blister

Veličine pakiranja: 20, 30, 40, 50, 100 tableta.

PVC/PE/PVdC – aluminijski perforirani blister s jediničnom dozom

Veličine pakiranja: 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1, 100 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatris Hrvatska d.o.o.

Koranska 2

10 000 Zagreb

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

HR-H-267582554

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.11.2024.

Datum obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-