

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Leponex 100 mg tablete

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

- sa shizofrenijom koji ne reagiraju na 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 $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) i apsolutni broj neutrofila $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)), i
- u kojih je moguća redovita kontrola 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 Leponexa (vidjeti dio 4.4.).

Liječnik koji propisuje lijek mora u potpunosti poštivati sigurnosne mjere. Prigodom svake kontrole, bolesnika koji uzima Leponex je potrebno podsjetiti da se odmah obrati svom liječniku ukoliko se pojave znakovi bilo kakve infekcije. Naročita pažnja mora se posvetiti bolesnicima koji se žale na simptome nalik gripi, kao što su vrućica ili upala grla, ili na ostale znakove infekcije koji mogu ukazivati neutropeniju (vidjeti dio 4.4.).

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

Miokarditis

Klozapin je povezan s povećanim rizikom od miokarditisa koji je u rijetkim slučajevima imao smrtni ishod. Povećani rizik od miokarditisa je veći u prva 2 mjeseca liječenja. Također su rijetko bili prijavljeni slučajevi kardiomiopatije sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4.).

Na miokarditis ili kardiomiopatiju mora se posumnjati u bolesnika koji imaju trajnu tahikardiju u mirovanju, naročito u prva 2 mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima ili druge znakove i simptome zatajenja srca (npr. neobjašnjiv umor, dispneju, tahipneju) ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4.).

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

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 100 mg klozapina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 192,0 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Žuta, okrugla tableta sa zaobljenim rubovima. Na jednoj strani tablete je utisnuto „Z/A“ s razdjelnim urezom pod kutem, a na drugoj strani tablete je otisnuta oznaka „CLOZ“.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje shizofrenije rezistentne na terapiju

Leponex je indiciran u liječenju bolesnika sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju te u bolesnika sa shizofrenijom koji na druge antipsihotičke lijekove, uključujući atipične antipsihotike imaju teške, neurološke nuspojave rezistentne na simptomatsku terapiju.

Terapijska rezistencija se definira kao izostanak zadovoljavajućeg kliničkog poboljšanja unatoč uporabi odgovarajućih doza najmanje dvaju antipsihotičkih lijekova, uključujući jedan atipični antipsihotik, a propisani su u odgovarajućem trajanju.

Psihoza kod Parkinsonove bolesti

Leponex je također indiciran u psihotičnim poremećajima u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, u slučajevima gdje standardna terapija nije imala učinka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje je potrebno individualno prilagoditi. Za svakog bolesnika potrebno je koristiti najnižu učinkovitu dozu. Za postizanje potrebne doze mogu se koristiti Leponex tablete različite jačine. 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 terapije Leponexom 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 Leponexom, kao što su benzodiazepini ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (vidjeti dio 4.5.).

Prijelaz s prethodne terapije antipsihoticima na Leponex

Općenito se preporučuje da se Leponex ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antipsihoticima. Kada je potrebno započeti liječenje Leponexom u bolesnika koji već uzimaju druge oralne antipsihotike, preporučuje se prvo prekinuti primjenu drugog antipsihotika postupnim smanjivanjem doze.

Preporučuje se sljedeće doziranje:

Bolesnici sa shizofrenijom rezistentnom na terapiju

Početna doza

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 razina doze 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.

Područje terapijske doze

U većine bolesnika antipsihotična djelotvornost može se 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 veće doze, pa se u tom slučaju dopušta uz postupno razumno povećavanje (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 povećanu mogućnost nuspojava (osobito napadaja).

Doza održavanja

Nakon postizanja maksimalnog terapijskog učinka, u mnogih bolesnika učinak se može učinkovito održavati nižim dozama. Stoga se preporučuje pažljiva titracija doze na niže. Liječenje je potrebno održavati 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 Leponexom, preporučuje se postupno smanjenje doze tijekom 1-2 tjedna. Ako je potreban nagli prekid liječenja (npr. zbog leukopenije), mora se pažljivo pratiti bolesnika zbog moguće ponovne pojave psihotičnih simptoma i simptoma ustezanja, kao što su pojačano znojenje, glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev (vidjeti dio 4.4.).

Ponovno započinjanje terapije

U bolesnika, u kojih je prošlo više od 2 dana nakon uzimanja zadnje doze Leponexa, liječenje je potrebno ponovno započeti s 12,5 mg primijenjenim 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 ga je nakon toga bilo moguće uspješno titrirati do terapijske doze, ponovnu titraciju mora se provoditi uz krajnji oprez.

Psihotični poremećaji koji se javljaju tijekom Parkinsonove bolesti, u slučajevima gdje standardna terapija nije imala učinka

Početak terapije

Početna doza ne smije prelaziti 12,5 mg dnevno i treba biti uzeta navečer. Povećanje sljedeće doze smije biti 12,5 mg, s maksimalno 2 povećanja u tjednu do maksimalno 50 mg. Doza od 50 mg se smije postići 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 kroz 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 tjedana liječenja potrebno je kontrolirati krvni tlak.

Doza održavanja

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

Završetak terapije

Kod završetka terapije preporuča se postupno smanjenje dnevne doze za 12,5 mg, kroz razdoblje od najmanje jednog tjedna (preporuča se tijekom dva tjedna).

Terapija se mora 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 Leponex, uz redovno praćenje testova jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena pedijatrijska ispitivanja. Sigurnost primjene i djelotvornost Leponexa 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.

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 idiosinkratična granulocitopenija/agranulocitoza u anamnezi (uz izuzetak granulocitopenije/agranulocitoze zbog prethodno provedene kemoterapije)
- agranulocitoza izazvana Leponexom u anamnezi.
- liječenje Leponexom ne smije se započeti istodobno s drugim tvarima koji imaju značajan potencijal za izazivanje agranulocitoze; istodobna 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 SZŠ-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 prouzročiti agranulocitozu. Incidencija agranulocitoze i stopa smrtnosti u onih koji su razvili agranulocitozu je značajno pala nakon uvođenja praćenja broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila. Sljedeće mjere opreza su stoga obavezne i potrebno ih je provoditi u skladu sa službenim preporukama.

Zbog rizika povezanih s Leponexom, njegova je primjena ograničena na bolesnike u kojih je indicirano liječenje navedeno u dijelu 4.1. i:

- 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 bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila (jedanput na tjedan tijekom prvih 18 tjedana, a zatim najmanje jednom u 4 tjedna. Kontrola se mora nastaviti za vrijeme trajanja liječenja te 4 tjedna nakon prestanka uzimanja Leponexa).

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 nenormalne srčane nalaze prilikom fizikalnog pregleda potrebno je uputiti specijalistu radi provođenja drugih pretraga koje mogu uključivati EKG, a bolesnika se smije liječiti samo ako korist nadilazi rizik. Liječnik mora razmotriti izvođenje 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 nije prethodno imao hematološku nuspojavu na klopazin koja je zahtijevala prestanak uzimanja klopazina. Recepti se ne smiju davati za razdoblje dulje od razdoblja između dviju krvnih pretraga.

Trenutačni prekid primjene Leponexa je obavezan ili 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 Leponexom. Bolesnici u kojih je primjena Leponexa prekinuta ili zbog nedostatka bijelih krvnih stanica ili zbog nedostatka ukupnog broja neutrofila ne smiju ponovno uzimati Leponex.

Pri svakoj posjeti, bolesnike koji primaju Leponex potrebno je podsjetiti da se odmah obrate svom liječniku ako se počne razvijati bilo kakva infekcija. Osobita pozornost mora se posvetiti simptomima nalik gripu kao što su vrućica ili grlobolja te drugim znakovima infekcije, što može ukazivati na neutropeniju. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti obaviješteni da u slučaju bilo kojeg od ovih simptoma trebaju odmah napraviti krvne pretrage. Liječnike koji propisuju lijek treba poticati na čuvanje zapisa krvnih pretraga bolesnika i na poduzimanje potrebnih koraka kako bi spriječili da ovi bolesnici u budućnosti ponovno uzmu lijek.

Bolesnici s anamnezom primarnih poremećaja koštane srži smiju uzimati lijek samo ako korist nadmašuje rizik. Takve bolesnike prije liječenja Leponexom mora pažljivo pregledati hematolog.

Bolesnici s niskim brojem bijelih krvnih stanica zbog benigne etničke neutropenije zahtijevaju posebnu pozornost i liječenje Leponexom smije se započeti samo uz suglasnost hematologa.

Kontrola broja bijelih krvnih stanica i apsolutnog broja neutrofila

Unutar 10 dana prije početka terapije Leponexom mora se odrediti broj bijelih krvnih stanica i napraviti diferencijalna krvna slika, kako bi bili sigurni da će Leponex dobiti samo bolesnici s normalnim nalazom broja 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 Leponexom 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 završetka primjene Leponexa ili dok ne dođe do hematološkog oporavka (vidjeti „Nizak broj bijelih krvnih stanica i neutrofila“ u nastavku).

Prigodom svakog pregleda bolesnika se mora 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 napraviti diferencijalnu krvnu sliku.

Nizak broj bijelih krvnih stanica i neutrofila

Ako tijekom liječenja Leponexom broj bijelih krvnih stanica padne između $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) i $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) ili apsolutni broj neutrofila padne između $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) i $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/l$), hematološke pretrage potrebno je napraviti najmanje dva puta na tjedan dok se broj bijelih krvnih stanica i apsolutni broj neutrofila u bolesnika ne stabilizira unutar raspona od $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/l$), odnosno $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/l$), ili više.

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

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

Tablica 1

Broj krvnih stanica		Potrebna mjera
Leukociti/ mm^3 (l)	Neutrofil/ mm^3 (l)	
≥ 3500 ($>3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($>2,0 \times 10^9$)	Nastavak terapije Leponexom
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 terapije Leponexom uz uzimanje uzorka krvi dvaput tjedno dok se broj stabilizira ili poveća
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Odmah prestati s terapijom Leponexom, uzimati uzorke krvi svakodnevno dok se hematološki poremećaj ne riješi, pazeći na infekciju. Ponovo ne izlagati bolesnika Leponexu.

Ako je prekinuta primjena Leponexa, a pad broja bijelih krvnih stanica se dalje nastavlja ispod $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) ili apsolutni broj neutrofila pada ispod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$), upravljanje ovim stanjem mora nastaviti iskusni hematolog.

Prekid liječenja zbog hematoloških razloga

Bolesnici kojima je prekinuta primjena Leponexa kao rezultat ili nedostatka bijelih krvnih stanica ili neutrofila (vidjeti gore) ne smiju ponovno uzimati Leponex.

Liječnike treba poticati na čuvanje rezultata krvnih pretraga svih bolesnika te poduzeti sve korake da bolesnici u budućnosti ne bi slučajno ponovno uzimali lijek.

Prekid liječenja zbog drugih razloga

Bolesnicima koji su uzimali Leponex dulje od 18 tjedana i prekinuli su uzimanje 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 slijedećih 6 tjedana. Ako se nisu pojavili hematološki poremećaji, prelazi se na kontrole u intervalima ne duljim od 4 tjedna. Ako prekid liječenja Leponexom 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

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat.

Bolesnici s rijetkim nasljednim bolestima nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Eozinofilija

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

Trombocitopenija

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

Kardiovaskularni poremećaji

Ortostatska hipotenzija, sa ili bez sinkope, može se javiti tijekom liječenja Leponexom.

Rijetko, kolaps može biti dubok i može biti popraćen srčanim i/ili respiratornim arestom. Takvi događaji su više vjerojatni pri istodobnoj primjeni benzodiazepina ili drugih psihotropnih lijekova (vidjeti dio 4.5.) i tijekom početne titracije povezane s brzim povećanjem doze; u vrlo rijetkim prilikama mogu se javiti nakon prve doze. Zbog toga je u bolesnika koji započinju liječenje Leponexom potrebno pomni liječnički nadzor. Bolesnicima s Parkinsonovom bolešću potrebno je pratiti krvni tlak u stojećem i ležećem položaju tijekom prvih tjedana terapije.

Analiza baze podataka o sigurnosti primjene ukazuje da je primjena Leponexa povezana s povećanim rizikom za **miokarditis** osobito, ali ne isključivo, tijekom prva dva mjeseca liječenja. Neki slučajevi miokarditisa su završili smrću. **Perikarditis/perikardijalni izljev** te **kardiomiopatija** su također bili prijavljeni pri primjeni Leponexa; ova izvješća su također uključivala smrtno ishode. Na miokarditis i kardiomiopatiju potrebno je posumnjati u bolesnika koji imaju perzistentnu tahikardiju u mirovanju, osobito u prva dva mjeseca liječenja, i/ili palpitacije, aritmije, bol u prsima i druge znakove i simptome srčanog zatajenja (npr. neobjašnjiv umor, dispneju, tahipneju), ili simptome koji oponašaju infarkt miokarda. Drugi simptomi koji mogu biti prisutni gore navedenom uključuju simptome nalik gripi. Pri sumnji na miokarditis ili kardiomiopatiju, liječenje Leponexom mora se odmah prekinuti a bolesnika je potrebno odmah uputiti kardiologu.

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

Bolesnike s miokarditisom ili kardiomiopatijom uzrokovanom klozapinom ne smije se ponovo liječiti Leponexom.

Infarkt miokarda

Osim toga, 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 klozapin 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, placebo 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. Klozapin 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 Leponexom, te poduzeti preventivne mjere.

Napadaji

Bolesnike koji u anamnezi imaju epilepsiju potrebno je pomno pratiti tijekom liječenja Leponexom jer su bile prijavljene konvulzije povezane s dozom. U tim slučajevima doza se mora sniziti (vidjeti dio 4.2.), a ako je potrebno, započeti liječenje antikonvulzivima.

Antikolinergični učinci

Leponex iskazuje antikolinergično djelovanje, koje može izazvati nuspojave u čitavom tijelu. Potreban je pažljivi nadzor u bolesnika s **povećanom prostatom i glaukomom uskog kuta**. Vjerojatno zbog svojih antikolinergičnih svojstava, Leponex je povezan s različitim stupnjevima **poremećaja crijevne 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 završili smrću. Osobita je pažnja potrebna u bolesnika koji istodobno primaju lijekove za koje se zna da uzrokuju opstipaciju (osobito onih 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 Leponexom može se javiti prolazni **porast temperature** iznad 38°C, s najvišom učestalošću unutar prva 3 tjedna terapije. Ova je vrućica općenito benigna. Katkada može biti povezana s porastom ili padom broja bijelih krvnih stanica. Bolesnike s vrućicom potrebno je pažljivo prekontrolirati, da bi se isključila mogućnost postojanja infekcije ili razvoja agranulocitoze. U slučaju visoke vrućice mora se uzeti u obzir mogućnost **neuroleptičnog 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 egzacerbacija šećerne bolesti rijetko su bili prijavljeni tijekom liječenja klopazinom. Mehanizam ove moguće povezanosti nije utvrđen.

Slučajevi teške hiperglikemije s ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom zabilježeni su vrlo rijetko u bolesnika koji nisu imali hiperglikemiju u anamnezi. Neki od tih slučajeva završili su smrću.

Kada su postali dostupni podaci praćenja, prestanak primjene klopazina uglavnom je doveo do poboljšanja poremećaja tolerancije glukoze, a ponovna primjena klopazina je kao rezultat imala ponovnu pojavu. 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 razviju 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 uspjelo aktivno upravljanje njihovom hiperglikemijom.

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 postupni prekid primjene. Ako je potreban nagli prekid terapije (npr. zbog leukopenije), bolesnika je potrebno oprezno promatrati zbog ponovne pojave simptoma psihoze i simptoma povezanih s kolinergičkim povratnim „rebound“ učinkom, kao što su profuzno znojenje, glavobolja, mučnina, povraćanje i proljev.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici sa stabilnim postojećim poremećajima jetre mogu uzimati Leponex, ali trebaju redovne testove jetrene funkcije. Testove jetrene funkcije potrebno je obavljati u bolesnika u kojih se tijekom liječenja razviju 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 Leponexom mora se prekinuti. Liječenje se može nastaviti (vidjeti “Ponovno započinjanje terapije” u dijelu 4.2.) tek kad rezultati testova jetrene funkcije budu normalni. U takvim slučajevima, jetrenu funkciju potrebno je pažljivo pratiti nakon ponovnog uvođenja Leponexa.

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 Leponexom može se pojaviti ortostatska hipotenzija, a postoje prijave o tahikardiji koja može biti odgođena. Bolesnici u dobi od 60 i više godina, osobito oni s kompromitiranom srčanom funkcijom, mogu imati veću osjetljivost na ove učinke.

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

Povećana smrtnost u starijih osoba s demencijom:

Podaci iz dva velika opservacijska ispitivanja pokazali su da su starije osobe s demencijom liječene antipsihoticima izložene malom povećanom riziku smrti u usporedbi s onima koji nisu liječeni. Nema dovoljno podataka za pouzdanu procjenu preciznih razmjera rizika, a uzrok povećanja rizika nije poznat. Leponex nije odobren za liječenje poremećaja u ponašanju povezanih s demencijom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindikacije kod konkomitantne primjene

Lijekovi, za koje je poznato da imaju znatan potencijal za depresiju funkcije koštane srži, ne smiju se koristiti istodobno s Leponexom (vidjeti dio 4.3.).

Depo antipsihotici dugog djelovanja (koji imaju mijelosupresivni potencijal) ne smiju se koristiti istodobno s Leponexom jer se ne mogu brzo ukloniti iz tijela u situacijama kada to može biti potrebno, npr. kod neutropenije (vidjeti dio 4.3.).

Alkohol se ne smije uzimati istodobno s Leponexom zbog mogućeg pojačavanja sedacije.

Mjere opreza uključujući prilagodbu doze

Leponex može pojačati centralne učinke depresora središnjeg živčanog sustava kao što su narkotici, antihistaminici i benzodiazepini. Poseban oprez je potreban na početku liječenja Leponexom u bolesnika koji uzimaju benzodiazepine ili druge psihotropne lijekove, jer se može povećati rizik cirkulatornog kolapsa, koji u rijetkim slučajevima može biti dubok i praćen srčanim i/ili respiratornim arestom. Nije jasno da li se prilagodbom doze može spriječiti srčani ili respiratorni kolaps.

Zbog mogućeg aditivnog učinka, oprez je potreban pri konkomitantnoj primjeni lijekova s antikolinergičnim, hipotenzivnim ili respiratorno depresivnim učincima.

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

Istodobna primjena tvari za koje je poznato da inhibiraju djelovanje nekih citokrom P450 izoenzima može povećati razine klopazina te može biti potrebno smanjiti dozu klopazina kako bi se spriječili neželjeni učinci. To je važnije za inhibitore CYP 1A2 kao što je kofein (vidjeti dolje), 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, su inhibitori CYP 2D6 pa, kao posljedica toga, manja je vjerojatnost za veće farmakokinetičke interakcije s klopazinom. Slično tome, nije vjerojatno da će doći do farmakokinetičkih interakcija s inhibitorima CYP 3A4 kao što su azolski antimikotici, cimetidin, eritromicin i inhibitori proteaze, 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 klopazina. Budući da je koncentracija klopazina u plazmi povećana uzimanjem kofeina i snižena za blizu 50% nakon razdoblja od 5 dana bez uzimanja kofeina, promjene doziranja klopazina mogu biti potrebne kod promjene navika vezanih uz uzimanje kofeina. U slučajevima iznenadnog prestanka pušenja, koncentracije klopazina u plazmi mogu biti povišene, što može dovesti do povećanja nuspojava.

Prijavljeni su slučajevi interakcije između citaloprama i klopazina, što može povećati rizik za štetne događaje povezane s klopazinom. Priroda ove interakcije još nije u potpunosti razjašnjena.

Konkomitantna primjena tvari za koje je poznato da induciraju citokrom P450 enzime može sniziti razine klopazina u plazmi, dovodeći do smanjene djelotvornosti. Tvari poznate po tome što induciraju djelovanje citokrom P450 enzima i za koje su prijavljene interakcije s klopazinom uključuju, na primjer, karbamazepin (ne smije se koristiti istodobno s klopazinom zbog mijelosupresivnog potencijala), fenitoin i rifampicin. Poznati induktori CYP1A2, kao što je omeprazol, mogu dovesti do smanjene razine

klozapina. Mogućnost smanjenja djelotvornosti klozapina potrebno je uzeti u obzir kada se koristi u kombinaciji s ovim tvarima.

Ostalo

Istodobna primjena litija ili drugih CNS-aktivnih lijekova može povećati rizik za razvoj neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).

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

Oprez je potreban u bolesnika koji se istodobno liječe tvarima koje su ili inhibitori ili induktori izoenzima citokroma P450. Do sada nisu zapažene klinički značajne interakcije s tricikličkim antidepresivima, fenotiazinima i anti-aritmiciima tipa I_C za koje je poznato da se vežu na citokrom P450 2D6.

Kao i pri primjeni drugih antipsihotika, savjetuje se oprez kada se klozapin 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 kod primjene Leponexa prikazan je u tablici 2 dolje. Popis nije potpun.

Tablica 2: Najčešće interakcije lijekova povezane s Leponexom

Lijek	Interakcija	Opaske
Supresori koštane srži (npr. karbamazapin, kloramfenikol), sulfonamidi (npr. ko-trimoksazol), pirazolonski analgetici (npr. fenilbutazon), penicilamin, citotoksični lijekovi i dugotrajne depo injekcije antipsihotika	Interakcijom se povećava rizik i/ili težina supresije koštane srži.	Leponex se ne smije koristiti istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da posjeduju potencijal za supresiju funkcije koštane srži (vidjeti dio 4.3.).
Benzodiazepini	Istodobna primjena može povećati rizik za kolaps cirkulacije, što može dovesti do srčanog i/ili respiratornog aresta.	Iako se rijetko pojavljuje, savjetuje se oprez kada se ovi lijekovi zajedno koriste. Izvješća ukazuju da je javljanje respiratorne depresije i kolapsa vjerojatnije na početku liječenja ovom kombinacijom ili kada se Leponex dodaje na već uspostavljeno liječenje benzodiazepinima.
Antikolinergici	Leponex potencira djelovanje ovih lijekova putem dodatnog antikolinergičkog djelovanja.	Promatrati bolesnika ima li antikolinergičke nuspojave, npr. konstipaciju, posebno kada se koristi kao pomoć pri kontroli hipersalivacije.
Antihipertenzivi	Leponex može potencirati hipotenzivne učinke ovih lijekova putem svojih simpatomimetičkih antagonističkih učinaka.	Savjetuje se oprez ako se Leponex koristi istodobno s antihipertenzivnim lijekovima. Bolesnicima je potrebno ukazati na rizik za hipotenziju, posebno tijekom inicijalnog titriranja

		doze.
Alkohol, MAOIs, CNS depresori, uključujući narkotike i benzodiazepine	Pojačani učinci na središnji živčani sustav. Dodatna CNS depresija i ometanje kognitivne i motoričke izvedbe kada se koristi istodobno s ovim tvarima.	Savjetuje se oprez ako se Leponex koristi istodobno s drugim lijekovima koji djeluju na CNS. Obavijestite bolesnike o mogućim dodatnim sedativnim učincima i upozorite ih da ne upravljaju vozilima i strojevima.
Tvari koje se snažno vežu na proteine (npr. varfarin i digoksin)	Leponex može uzrokovati povišenje koncentracije ovih tvari u plazmi zbog odvajanja od proteina plazme.	Bolesnike je potrebno pratiti zbog nuspojava povezanih s ovim tvarima, te ako je potrebno, prilagoditi doze tvari vezanih na proteine.
Fenitoin	Dodavanje fenitoina liječenju Leponexom može uzrokovati pad koncentracija klopazina u plazmi.	Ako je neophodna primjena fenitoina, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog pogoršanja ili ponovne pojave psihotičkih simptoma.
Litij	Konkomitantna primjena može povećati rizik za razvoj neuroleptičkog malignog sindroma (NMS).	Pratiti znakove i simptome NMS-a.
Tvari koje induciraju CYP1A2 (npr. omeprazol)	Konkomitantna 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)	Konkomitantna primjena može povisiti razine klopazina.	Moguć veći broj štetnih događaja. Oprez je također potreban pri prekidanju istodobne primjene lijekova koji inhibiraju CYP1A2 ili CYP3A4 jer mogu dovesti do pada razina klopazina. Učinak inhibicije CYP2C19 može biti minimalan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci za klopazin primijenjen u trudnoći su ograničeni. Ispitivanja u životinja nisu pokazala direktne ili indirektno štetne učinke obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, pri porodu ili razvoj nakon poroda (vidjeti dio 5.3.). Oprez je potreban kada se propisuje trudnicama.

U novorođenčadi izložene antipsihoticima (uključujući Leponex) tijekom trećeg tromjesečja trudnoće prisutan je rizik od nuspojava uključujući ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja koji mogu varirati prema težini i trajanju nakon poroda. Prijavljeni su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiracijskog distresa ili poremećaja hranjenja. Stoga je novorođenčad potrebno pažljivo pratiti.

Dojenje

Pokusi na životinjama pokazuju da se klozapin izlučuje mlijekom i ima učinak na dojenče; stoga majke koje uzimaju Leponex ne smiju dojiti dijete.

Plodnost

Dostupni podaci o učincima klozapina na plodnost u ljudi su ograničeni i nedostadni za konačan zaključak. U štakora muškog i ženskog spola, klozapin nije imao utjecaj na plodnost kada se primjenjivao u dozama do 40 mg/kg, što odgovara dozi kod ljudi od 6.4 mg/kg ili približno trećini maksimalne dopuštene doze u odraslih.

Žene u reproduktivnoj dobi

Povrat normalne menstruacije može nastati kao rezultat prijelaza s drugih antipsihotika na Leponex. Adekvatne kontracepcijske mjere moraju biti osigurane kod žena u reproduktivnoj dobi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zbog sposobnosti Leponexa da izaziva sedaciju i snižava prag napadaja, potrebno je izbjegavati aktivnosti poput upravljanja vozilima ili strojevima, osobito u prvim tjednima liječenja.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Profil nuspojava klozapina 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 koje 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 primaju klozapin, liječnik mora biti svjestan 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 klozapina 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 klozapinom (7,1 do 15,6%) prekinuli liječenje zbog štetnog događaja, što uključuje i događaje koji su se opravdano mogli pripisati klozapinu. 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 liječenju Leponexom. Premda je u pravilu reverzibilna nakon prekida liječenja, agranulocitoza može dovesti do sepse i imati smrtni ishod. Zbog toga što je potreban trenutačan prekid liječenja kako bi se spriječio razvoj životno-ugrožavajuće agranulocitoze, praćenje broja bijelih krvnih stanica je obavezno (vidjeti dio 4.4.). U tablici 3 prikazana je procjena incidencije agranulocitoze za svako razdoblje liječenja Leponexom.

Tablica 3: Procjena incidencije agranulocitoze¹

Trajanje liječenja	Incidencija agranulocitoze na 100.000 osoba-tjedana ² promatranja
0 - 18 tjedan	32,0
19 - 52 tjedan	2,3
53 tjedan i dulje	1,8

¹ 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 Leponexu prije nego su dobili agranulocitozu. Na primjer, 100 000 osoba-tjedni mogu se opaziti u 1000 bolesnika koji su u registru 100 tjedana ($100 \cdot 1000 = 100\,000$), ili u 200 bolesnika koji su u registru 500 tjedana ($200 \cdot 500 = 100\,000$) prije pojave agranulocitoze.

Kumulativna incidencija agranulocitoze prema iskustvu UK Clozaril Patient Monitoring Service doživotnog registra (0-11,6 godina između 1989. i 2001.) je 0,78%. Većina slučajeva (približno 70%) se javlja unutar prvih 18 tjedana liječenja.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Poremećaj tolerancije glukoze i/ili razvoj ili egzacerbacija šećerne bolesti rijetko su bili prijavljeni tijekom liječenja klozapinom. U vrlo rijetkim prilikama je u bolesnika liječenih Leponexom bez prethodne hiperglikemije u anamnezi bila prijavljena teška hiperglikemija, koja je ponekad dovela do ketoacidoze/hiperosmolarne kome. Razine glukoze su se u većine bolesnika vratile na normalu nakon prekida Leponexa, a u nekoliko se slučajeva hiperglikemija vratila nakon ponovnog početka liječenja. Premda većina bolesnika ima čimbenike rizika za šećernu bolest koja nije ovisna o inzulinu, hiperglikemija je također bila zabilježena u bolesnika u kojih nisu bili poznati čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji živčanog sustava

Najčešće zapažene nuspojave uključuju omamljenost/sedaciju te omaglicu.

Leponex može prouzrokovati promjene EEG-a, uključujući pojavu „šiljak-val“ kompleksa. Snižava prag za napadaje vezano uz dozu i može izazvati miokloničke grčeve i generalizirane napadaje. Vjerojatnije je da će se ovi simptomi javiti uz nagla povećanja doze i u bolesnika s postojećom epilepsijom. U tim slučajevima dozu je potrebno smanjiti, te ako je potrebno, započeti liječenje antikonvulzivom. Karbamazepin je potrebno izbjegavati zbog njegovog potencijala za depresiju funkcije koštane srži, te uz drugi antikonvulziv, treba imati na umu mogućnost farmakokinetičke interakcije. U rijetkim slučajevima bolesnici liječeni Leponexom mogu razviti delirij.

Vrlo rijetko je u bolesnika liječenih Leponexom koji su primali druge antipsihotičke lijekove bila prijavljena tardivna diskinezija. Stanje bolesnika u kojih se razvila tardivna diskinezija uz druge antipsihotike poboljšalo se uz primjenu Leponexa.

Srčani poremećaji

Može se pojaviti tahikardija i posturalna hipotenzija sa ili bez sinkope, naročito u početnim tjednima liječenja. Brzina i veličina titracije doze utječu na prevalenciju i težinu hipotenzije. Uz Leponex je zabilježen kolaps cirkulacije kao ishod duboke hipotenzije, prvenstveno povezane s agresivnom titracijom, uz moguće posljedice kao što su srčani ili plućni arrest.

Manji broj bolesnika liječenih Leponexom je imao promjene u EKG-u slične onima viđenim uz druge antipsihotike, uključujući depresiju S-T segmenta i izravnavanje ili inverziju T valova, što se vratilo na normalu nakon prekida primjene Leponexa. Nije jasan klinički značaj ovih promjena. Međutim, ovi poremećaji su bili zapaženi u bolesnika s miokarditisom, pa ih je stoga potrebno uzeti u obzir.

Zabilježeni su izolirani slučajevi srčanih aritmija, perikarditisa/perikardijanog izljeva i miokarditisa od kojih su neki završili smrću. Većina slučajeva miokarditisa se pojavila unutar 2 mjeseca nakon početka liječenja Leponexom. Kardiomiopatija se uglavnom pojavila kasnije u liječenju.

Eozinofilija je bila prijavljena istovremeno uz neke slučajeve miokarditisa (približno 14%) i perikarditisa/perikardijalnog izljeva; međutim, nije poznato je li eozinofilija pouzdan prediktor karditisa.

Znakovi i simptomi miokarditisa ili kardiomiopatije uključuju perzistentnu tahikardiju u mirovanju, palpitacije, aritmije, bol u prsima i druge znakove i simptome zatajenja srca (npr. neobjašnjiv 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, neobjašnjениh smrti među psihijatrijskim bolesnicima koji uzimaju uobičajene antipsihotičke lijekove, ali također i među neliječenim psihijatrijskim bolesnicima. Takve smrti su vrlo rijetko bile prijavljene u bolesnika koji su primali Leponex.

Krvožilni poremećaji

Prijavljeni su rijetki slučajevi tromboembolije.

Poremećaji dišnog sustava

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

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često bile su zapažene konstipacija i hipersalivacija, a mučnina i povraćanje često. Vrlo rijetko se može pojaviti ileus (vidjeti dio 4.4.). Liječenje Leponexom rijetko se može povezati s disfagijom. Aspiracija progutane hrane može se pojaviti u bolesnika s disfagijom ili kao posljedica predoziranja.

Poremećaji jetre i žuči

Mogu se pojaviti prolazna, asimptomatska povišenja jetrenih enzima, te rijetko, hepatitis i kolestatska žutica. Vrlo rijetko je bila prijavljena fulminantna nekroza jetre. Ako se razvije žutica, potrebno je prekinuti primjenu Leponexa (vidjeti dio 4.4.). U rijetkim slučajevima je bio prijavljen akutni pankreatitis.

Bubrežni poremećaji

Bili su prijavljeni izolirani slučajevi akutnog intersticijskog nefritisa pri liječenju Leponexom.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Vrlo rijetko su bila zaprimljena izvješća o prijapizmu.

Opći poremećaji

Bili su prijavljeni slučajevi neuroleptičkog malignog sindroma (NMS) u bolesnika koji su primali Leponex, ili sam ili u kombinaciji s litijem ili drugim lijekovima s učinkom na središnji živčani sustav.

Prijavljene su reakcije akutnog ustezanja (lijeka) (vidjeti dio 4.4.).

Tablični popis nuspojava:

U donjoj tablici (tablica 4) sažete su nuspojave sakupljene iz spontanijh prijava i iz kliničkih ispitivanja.

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

Nuspojave su navedene prema učestalosti, uz korištenje sljedeće podjele:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$, do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju raspoloživih podataka).

Infekcije i infestacije

Nepoznato Sepsa*

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Često: Leukopenija/sniženi Lkc/neutropenija, eozinofilija, leukocitoza
Manje često: Agranulocitoza
Rijetko: Anemija
Vrlo rijetko: Trombocitopenija, trombocitemija

Endokrini poremećaji

Nepoznato: Pseudofeokromocitom*

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: Angioedem*, leukocitoklastični vaskulitis*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Porast tjelesne težine
Rijetko: Šećerna bolest, oštećena tolerancija na glukozu, 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/miokloni trzaji, ekstrapiramidalni simptomi, akatizija, tremor, rigiditet, glavobolja
Manje često: Neuroleptički maligni sindrom
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: Zamagljeni vid

Srčani poremećaji

Vrlo često: Tahikardija
Često: Promjene na EKG-u
Rijetko: Cirkulatorni kolaps, aritmije, miokarditis, perikarditis/perikardijalni izljev
Vrlo rijetko: Kardiomiopatija, srčani zastoj
Nepoznato: Infarkt miokarda* **, miokarditis* **, bolovi u prsnom košu/angina pektoris*, fibrilacija atrijska*, palpitacije*, inkompetencija mitralnog zalistka povezana s kardiomiopatijom uslijed primjene klozapina*

Krvožilni poremećaji

Često: Sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija
Rijetko: Tromboembolija
Nepoznato: Hipotenzija*, venska tromboembolija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko: Aspiracija progutane hrane, pneumonija i infekcija donjeg dijela dišnog sustava koja može biti smrtonosna, apneja u snu*
Vrlo rijetko: Respiratorna depresija/arest
Nepoznato: Pleuralni izljev*, kongestija nosa*

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo često: Konstipacija, hipersalivacija
Često: Mučnina, povraćanje, anoreksija, suhoća ustiju

Rijetko:	Disfagija
Vrlo rijetko:	Opstrukcija crijeva/paralitični ileus/fekalna impakcija, povećanje parotidne žlijezde
Nepoznato:	Megakolon* **, infarkt/ishemija crijeva***, nekroza crijeva* **, ulkus crijeva* ** i perforacija crijeva* **, proljev*, nelagoda u abdomenu/žgaravica/dispepsija*, kolitis*
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	Povišeni jetreni enzimi
Rijetko:	Pankreatitis, hepatitis, kolestatska žutica
Vrlo rijetko:	Fulminantna hepatička nekroza
Nepoznato:	Steatoza jetre*, nekroza jetre*, hepatotoksičnost*, fibroza jetre*, ciroza jetre*, poremećaji jetre uključujući one događaje u vezi jetre 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 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:	Povišeni CPK
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često:	Padovi (povezani s napadajima izazvanima klozapinom, somnolencijom, posturalnom hipotenzijom, motornom i senzornom nestabilnošću)*

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

** Ove nuspojave su ponekad bile smrtonosne

Uočene su vrlo rijetke pojave ventrikularne tahikardije i produljenja QT intervala koje mogu 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

U slučajevima akutnog namjernog ili nehoteičnog predoziranja Leponexom, 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 pojavili su se pri dozama iznad 2000 mg. Postoje prijave 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 Leponexu, 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, ekstrapiramidni 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 peritonealna dijaliza i hemodijaliza imati učinak. Simptomatska terapija uz kontinuirano praćenje rada srca, nadzor respiracije, praćenje elektrolita i acidobazne ravnoteže. Potrebno je izbjegavati uporabu epinefrina u tretiranju hipotenzije zbog mogućnosti obrnutog epinefrinskog učinka.

Potreban je pažljiv nadzor liječnika tijekom najmanje 5 dana zbog mogućih zakašnjelih 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 eksperimentima ova 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 visoki potencijal za D₄ receptor.

Farmakodinamički učinci

Leponex ima snažne anti- α -adrenergične, antikolinergične, antihistaminske, i na podražajne reakcije, inhibirajuće učinke. Također je ustanovljeno da posjeduje antiserotoninergična 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 uglavnom u kratkotrajnim ispitivanjima. U otvorenom kliničkom ispitivanju provedenom u 319 bolesnika koji su bili otporni na liječenje tijekom 12 mjeseci, klinički značajno poboljšanje bilo je zapaženo u 37% bolesnika unutar prvog tjedna liječenja, te u dodatnih 44% do kraja ispitivanja od 12 mjeseci. Poboljšanje je bilo definirano kao približno 20% smanjenja u odnosu na početne vrijednosti rezultata u Kratkoj psihijatrijskoj skali procjene (Brief Psychiatric Rating Scale Score). Uz to, bilo je opisano poboljšanje u nekim vidovima kognitivne disfunkcije.

U usporedbi s klasičnim antipsihoticima, Leponex uzrokuje manji broj većih ekstrapiramidnih reakcija kao što su akutna distonija; parkinsonizmu slične nuspojave i akatizija. Suprotno od klasičnih antipsihotika, Leponex proizvodi mali ili nikakav porast razine prolaktina, pa se na taj način izbjegavaju nuspojave kao što su ginekomastija, amenoreja, galaktoreja i impotencija.

Ozbiljne moguće nuspojave tijekom liječenja Leponexom su granulocitopenija i agranulocitoza s procijenjenom učestalosti od 3% odnosno 0,7%. S obzirom na taj rizik uporabu Leponexa potrebno je ograničiti na bolesnike koji su rezistentni na drugu terapiju ili bolesnike s psihozom kod Parkinsonove bolesti gdje standardna terapija nije imala učinka (vidjeti dio 4.1.) i bolesnike u kojih su moguće redovite hematološke kontrole (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Apsorpcija Leponexa primijenjenog kroz usta je 90% do 95%; hrana ne utječe na brzinu niti na opseg apsorpcije.

Leponex se umjereno metabolizira prvim prolaskom kroz jetru, što rezultira apsolutnom bioraspoloživošću 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 do 4,2 h), a volumen distribucije iznosi 1,6 l/kg. Leponex se veže na proteine plazme približno 95%.

Biotransformacija

Leponex se gotovo potpuno 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. Farmakološki djeluje slično klozapinu, ali znatno slabije i kraće.

Eliminacija

Izlučuje se u dvije faze uz srednju vrijednost terminalnog poluvremena od 12 sati (raspon: 6 do 26 h). Nakon pojedinačne doze od 75 mg srednja vrijednost terminalnog poluvremena bila je 7,9 sati; ona se povisila na 14,2 sati kada je stanje dinamičke ravnoteže bilo postignuto primjenom dnevnih doza od 75 mg tijekom najmanje 7 dana.

Neprijemljeni lijek u mokraći i fecesu nalazi se samo u tragovima. Približno 50% primijenjene doze izlučuje se u obliku metabolita mokraćom, a 30% stolicom.

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

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/Al blister ili PVC/PE/PVDC blister
Veličina pakiranja: 50 tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-154629710

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 1994.
Datum posljednje obnove odobrenja: 05. studenog 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

6. ožujka 2023.