

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Přípravek Leponex může vyvolat agranulocytózu. Jeho užití musí být omezeno na pacienty:

- kteří mají schizofrenii a kteří nereagují na antipsychotika nebo je netolerují, nebo na pacienty s psychózou při Parkinsonově nemoci, u kterých selhaly jiné způsoby léčby (viz bod 4.1);
- kteří mají normální počáteční počet leukocytů (počet leukocytů $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) a absolutní počet neutrofilů (ANC) $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$);
- u kterých může být pravidelně prováděna kontrola bílého krevního obrazu a absolutního počtu neutrofilů následovně: po dobu prvních 18 týdnů léčby každý týden, dále po dobu léčby nejméně jednou za 4 týdny. Sledování krevního obrazu musí pokračovat po celou dobu léčby a ještě 4 týdny po kompletním ukončení léčby přípravkem Leponex (viz bod 4.4).

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

Přípravek Leponex musí být vydáván pod přísným lékařským dohledem v souladu s oficiálními doporučeními (viz bod 4.4).

Myokarditida

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

Výskyt myokarditidy nebo kardiomyopatie lze očekávat u pacientů s přetrvávající klidovou tachykardií, především v prvních 2 měsících léčby, a/nebo s palpitacemi, arytmiemi, bolestí na hrudi a dalšími známkami a příznaky srdečního selhání (např. nevysvětlitelná únava, dušnost, tachypnoe) nebo příznaky imitujícími infarkt myokardu (viz bod 4.4).

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

Pacientům, u kterých se po léčbě klozapinem objevila myokarditida nebo kardiomyopatie, se klozapin nesmí znovu podat (viz body 4.3 a 4.4).

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leponex 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg klozapinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Obsahuje 365 mg laktózy v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Světle žlutá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženou půlicí rýhou na jedné straně a označením VC7 a půlicí rýhou na druhé straně.

Průměr: Přibližně 13 mm

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Leponex je indikován k léčbě dospělých s:

Rezistentní formou schizofrenie

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

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

Psychózou v průběhu Parkinsonovy nemoci

Přípravek Leponex je také indikován v průběhu Parkinsonovy nemoci u pacientů s psychotickými poruchami, u kterých selhala standardní léčba.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování musí být stanoveno individuálně. Každý pacient musí dostávat nejnižší účinnou dávku.

K minimalizaci rizika hypotenze, epileptických záchvatů a sedace je nezbytná opatrná titrace a rozdělené dávkovací schéma.

Zahájení léčby přípravkem Leponex musí být omezeno na pacienty s počtem leukocytů (WBC) $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) a absolutním počtem neutrofilů (ANC) $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) v rozmezí standardních normálních hodnot.

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

Přechod z předchozí antipsychotické léčby na přípravek Leponex

Obecně se přípravek Leponex nedoporučuje kombinovat s jinými antipsychotiky. Před zahájením léčby přípravkem Leponex se doporučuje nejdříve současnou perorální antipsychotickou léčbu vysadit postupným snižováním dávky.

Doporučuje se následující dávkování. Pro dávky, které nelze realizovat/podat při použití přípravku o této síle, jsou k dispozici jiné síly tohoto léčivého přípravku.

Léčba pacientů s rezistentní formou schizofrenie

Zahájení léčby

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

Terapeutické rozmezí dávek

U většiny pacientů lze antipsychotický účinek očekávat při dávce 200–450 mg/den podané v dílčích dávkách. Celková denní dávka může být rozdělena během dne nerovnoměrně, a to tak, že vyšší dávka je podána před spaním.

Maximální dávka

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

Udržovací dávka

Po dosažení maximálního terapeutického účinku může být mnoho pacientů udržováno na nižších dávkách. Doporučuje se tedy dávky postupně opatrně snižovat. Léčba má trvat alespoň 6 měsíců. Jestliže denní dávka nepřesahuje 200 mg/den, je vhodné ji podávat jako jednu dávku večer.

Ukončení léčby

V případě plánovaného ukončení léčby přípravkem Leponex se doporučuje po dobu 1–2 týdnů dávku postupně snižovat. Pokud je nutné léčbu ukončit náhle, musí být pacient pečlivě sledován kvůli možným reakcím z vysazení (viz bod 4.4).

Znovuzahájení léčby

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

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

Zahájení léčby

Úvodní dávka nesmí překročit 12,5 mg/den, užívá se večer. Následné zvyšování musí být o 12,5 mg, maximálně 2krát týdně, do maximální dávky 50 mg, které má být dosaženo nejdříve na konci druhého týdne. Celková denní dávka má být podávána v jedné dávce, přednostně večer.

Terapeutické rozmezí dávek

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

Maximální dávka

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

V případě, že se vyskytne ortostatická hypotenze, nadměrná sedace nebo zmatenost, musí být zvyšování dávky omezeno nebo odloženo. Během prvních týdnů léčby musí být sledován krevní tlak.

Udržovací dávka

Při dosažení kompletní remise po dobu nejméně dvou týdnů je možné zvýšení antiparkinsonické léčby, pokud je to indikováno podle motorického stavu pacienta. Jestliže má tento přístup za následek návrat psychotických projevů, může být dávka přípravku Leponex zvyšována o 12,5 mg/týden, maximálně však do dávky 100 mg/den, která má být užitá jako jedna nebo dvě dílčí dávky (viz výše).

Ukončení léčby

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater mají dostávat přípravek Leponex s opatrností a pravidelně se jim mají provádět funkční jaterní testy (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Nebyly provedeny žádné pediatriké studie. Bezpečnost a účinnost přípravku Leponex u dětí a dospívajících do 16 let nebyly dosud stanoveny. V této skupině se přípravek nemá používat, dokud nebudou k dispozici další údaje.

Pacienti ve věku 60 let a starší

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

Způsob podání

Přípravek Leponex je podáván perorálně.

Pro dávky, které nelze podat při použití přípravku o této síle, jsou k dispozici jiné síly tohoto léčivého přípravku.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti, kteří nemohou podstupovat pravidelné krevní testy.
- Toxická nebo idiosynkratická granulocytopenie/agranulocytóza v anamnéze (s výjimkou granulocytopenie/agranulocytózy vyvolané předchozí chemoterapií).
- Agranulocytóza vyvolaná přípravkem Leponex v anamnéze.
- Léčba přípravkem Leponex nesmí být zahájena současně s látkami, o kterých je známo, že mají významný potenciál vyvolat agranulocytózu; současné používání depotních antipsychotik se nedoporučuje.
- Snížená funkce kostní dřeně.
- Nedostatečně kontrolovaná epilepsie.
- Alkoholové a jiné toxické psychózy, intoxikace léky, komatózní stavy.
- Oběhové selhání a/nebo CNS deprese jakékoliv etiologie.
- Závažné poruchy ledvin a srdeční poruchy (např. myokarditida).
- Aktivní onemocnění jater doprovázené nauzeou, anorexií nebo žloutenkou; progresivní jaterní onemocnění, jaterní selhání.
- Paralytický ileus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Agranulocytóza

Přípravek Leponex může vyvolávat agranulocytózu. Výskyt agranulocytózy a úmrtnost pacientů s agranulocytózou se výrazně snížily po zavedení monitorování počtu leukocytů a absolutního počtu neutrofilů. Následující preventivní opatření jsou proto povinná a musí být prováděna v souladu s oficiálními doporučeními.

Vzhledem k rizikům spojeným s přípravkem Leponex je jeho použití omezeno na pacienty, u nichž je léčba indikována podle bodu 4.1 a:

- kteří mají normální počáteční počet leukocytů (počet leukocytů $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) a absolutní počet neutrofilů $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)) a
- u kterých lze provádět pravidelné vyšetření WBC a ANC každý týden po dobu prvních 18 týdnů a poté alespoň ve 4týdenních intervalech. Sledování krevního obrazu musí pokračovat po celou dobu léčby a ještě 4 týdny po kompletním ukončení léčby přípravkem Leponex.

Před zahájením léčby klozapinem mají pacienti podstoupit krevní testy (viz „agranulocytóza“) a fyzikální vyšetření a má být získána jejich anamnéza. Pacienti s anamnézou srdečního onemocnění nebo s abnormálním srdečním nálezem při fyzikálním vyšetření mají být odesláni ke specialistovi na další vyšetření, která mohou zahrnovat EKG, a pacienti mají být léčeni pouze v případě, že očekávaný přínos jasně převažuje nad riziky (viz bod 4.3). Ošetřující lékař má před léčbou zvážit provedení EKG.

Lékař, který předepisuje přípravek, musí plně dodržet výše uvedená bezpečnostní opatření.

Před zahájením léčby se lékaři musí ujistit, že se u pacienta podle dostupných znalostí dříve nevyskytla nežádoucí hematologická reakce na klozapin, která by si vyžádala jeho vysazení. Přípravek nemá být předepisován na dobu delší, než je interval mezi dvěma vyšetřeními krevního obrazu.

Okamžité přerušování léčby přípravkem Leponex je povinné, pokud je kdykoli během léčby přípravkem Leponex počet WBC nižší než $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) nebo ANC nižší než $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Pacienti, u nichž byla léčba přípravkem Leponex ukončena v důsledku nízkých hodnot WBC nebo ANC, nesmí být znovu vystaveni přípravku Leponex.

Při každé návštěvě musí být pacientovi, který užívá přípravek Leponex, připomenuto, že při jakémkoliv příznaku infekčního onemocnění musí neprodleně vyhledat lékaře. Zvláštní pozornost musí být věnována potížím podobným chřipce, jako jsou horečka, bolest v krku a jiné projevy infekčního onemocnění, které mohou být známkou neutropenie. Pacienti a jejich pečovatelé musí být informováni, že pokud se objeví jakékoliv takové příznaky, je nutno okamžitě provést vyšetření krevního obrazu. Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby si vedli záznamy o všech výsledcích krevních testů pacientů a přijali veškerá opatření nezbytná k tomu, aby se u těchto pacientů v budoucnu zabránilo náhodnému opakovanému podání přípravku.

Pacienti s anamnézou primárních poruch kostní dřeně mohou být léčeni jen v případě, že přínos převáží nad rizikem. Před léčbou přípravkem Leponex je nutná pečlivá kontrola těchto pacientů hematologem.

Pacientům s nízkými počty leukocytů v důsledku benigní etnické neutropenie má být věnována zvláštní pozornost a přípravkem Leponex mohou být léčeni po souhlasu hematologa.

Monitorování počtu leukocytů (WBC) a neutrofilů (ANC)

Vyšetření počtu leukocytů a krevní obraz s diferenciálním rozpočtem musí být provedeny během 10 dnů před zahájením léčby přípravkem Leponex, aby se zajistilo, že přípravkem Leponex budou léčeni jen pacienti s normálním počtem leukocytů (WBC $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) a neutrofilů ANC $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)). Na začátku léčby přípravkem Leponex musí být prováděno a sledováno vyšetření WBC a ANC po dobu 18 týdnů každý týden a dále pak přinejmenším každé čtyři týdny.

Sledování musí pokračovat ještě 4 týdny po kompletním ukončení léčby přípravkem Leponex nebo až do úpravy hematologických parametrů (viz „Nízký počet leukocytů a/nebo neutrofilů“ níže). Při každém kontrolním vyšetření je třeba pacientům připomenout, aby okamžitě kontaktovali svého lékaře, pokud se objeví jakákoliv infekce, horečka, bolest v krku nebo příznaky podobné chřipce. Při výskytu jakýchkoli příznaků nebo známek infekce je třeba okamžitě provést vyšetření WBC a diferenciálního krevního obrazu.

Nízký počet leukocytů a/nebo neutrofilů

Pokud během léčby přípravkem Leponex klesne počet WBC na hodnotu mezi 3 500/mm³ (3,5 x 10⁹/l) a 3 000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) nebo ANC na hodnotu mezi 2 000/mm³ (2,0 x 10⁹/l) a 1 500/mm³ (1,5 x 10⁹/l), musí být hematologická vyšetření prováděna nejméně dvakrát týdně, dokud se počet WBC a ANC pacienta nestabilizuje v rozmezí 3 000–3 500/mm³ (3,0–3,5 x 10⁹/l), resp. 1 500–2 000/mm³ (1,5–2,0 x 10⁹/l), nebo vyšším.

Okamžité přerušování léčby přípravkem Leponex je povinné, pokud je během léčby přípravkem Leponex počet WBC nižší než 3 000/mm³ (3,0 x 10⁹/l) nebo ANC nižší než 1 500/mm³ (1,5 x 10⁹/l). Stanovení počtu WBC a diferenciální rozpočet pak mají být prováděny denně a pacienti musí být pečlivě sledováni s ohledem na příznaky podobající se chřipce či jiné známky naznačující infekci. Krevní hodnoty se doporučuje potvrdit dvěma měřeními ve dvou po sobě následujících dnech, nicméně přípravek Leponex má být vysazen již po prvním měření.

Po vysazení přípravku Leponex je nutné hematologické sledování až do úpravy hematologických parametrů.

Tabulka 1:

Počet leukocytů		Požadovaná opatření
WBC/mm ³ (l)	ANC/mm ³ (l)	
≥ 3 500 (≥ 3,5 x 10 ⁹)	≥ 2 000 (≥ 2,0 x 10 ⁹)	Pokračovat v léčbě přípravkem Leponex
Mezi ≥ 3 000 a < 3 500 (≥ 3,0 x 10 ⁹ a < 3,5 x 10 ⁹)	Mezi ≥ 1 500 a < 2 000 (≥ 1,5 x 10 ⁹ a < 2,0 x 10 ⁹)	Pokračovat v léčbě přípravkem Leponex, dvakrát týdně brát vzorky krve, dokud se počty nestabilizují nebo nestoupnou
< 3 000 (< 3,0 x 10 ⁹)	< 1 500 (< 1,5 x 10 ⁹)	Okamžitě přerušit léčbu přípravkem Leponex, odběr krve provádět denně, dokud se hematologické abnormality neupraví, sledovat infekce. Přípravek pacientovi znovu nepodávat.

Pokud je přípravek Leponex vysazen a počet leukocytů dále klesne pod 2 000/mm³ (2,0 x 10⁹/l) nebo ANC klesne pod 1 000/mm³ (1,0 x 10⁹/l), musí být léčba tohoto stavu vedena zkušeným hematologem.

Ukončení léčby z hematologických důvodů

Pacienti, u nichž byla léčba přípravkem Leponex ukončena v důsledku nízkých hodnot WBC nebo ANC (viz výše), nesmí být znovu vystaveni přípravku Leponex.

Předepisujícím lékařům se doporučuje, aby si vedli záznamy o všech výsledcích krevních testů pacientů a přijali veškerá opatření nezbytná k tomu, aby se u těchto pacientů v budoucnu zabránilo náhodnému opakovanému podání přípravku.

Ukončení léčby z jiných důvodů

U pacientů léčených přípravkem Leponex déle než 18 týdnů, u kterých byla léčba přerušena na déle než 3 dny a méně než 4 týdny, musí být počet WBC a ANC monitorován každý týden po dobu dalších 6 týdnů. Pokud se nevyskytly hematologické abnormality, může monitorování pokračovat v intervalech nepřesahujících 4 týdny. Pokud byla léčba přípravkem Leponex přerušena na 4 týdny nebo déle, musí být monitoring pacienta prováděn týdně po dobu následujících 18 týdnů (viz bod 4.2).

Další opatření

Eozinofilie

V případě výskytu **eozinofilie**, kdy je počet eozinofilů vyšší než $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$), se doporučuje léčbu přípravkem Leponex přerušit a zahájit ji znovu, teprve až počet eozinofilů klesne pod hodnotu $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Trombocytopenie

V případě **trombocytopenie**, kdy hodnota trombocytů klesne pod $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$), se doporučuje léčbu přípravkem Leponex přerušit.

Kardiovaskulární poruchy

Během léčby přípravkem Leponex se může objevit **ortostatická hypotenze** doprovázená nebo nedoprovázená synkopou. Vzácně se kolaps může prohloubit a může být doprovázen zástavou srdce a/nebo dechu. Tyto příhody jsou pravděpodobnější při současném používání benzodiazepinů nebo jiných psychotropních látek (viz bod 4.5) a během počáteční titrace v souvislosti s rychlým zvyšováním dávky; velmi vzácně se mohou vyskytnout i po první dávce. Proto pacienti při zahájení léčby přípravkem Leponex vyžadují pečlivý lékařský dohled. Během prvních týdnů léčby je u pacientů s Parkinsonovou nemocí nutné monitorovat krevní tlak ve stoje a vleže.

Analýza bezpečnostních databází naznačuje, že používání přípravku Leponex je spojeno se zvýšeným rizikem **myokarditidy**, zejména během prvních dvou měsíců léčby, ale nejen během nich. Některé případy myokarditidy byly fatální. V souvislosti s užíváním přípravku Leponex byla také hlášena **perikarditida / perikardiální výpotek a kardiomyopatie**; tato hlášení zahrnují i fatální případy. Výskyt myokarditidy nebo kardiomyopatie lze očekávat u pacientů s přetrvávající klidovou tachykardií, především v prvních dvou měsících léčby, a/nebo s palpacemi, arytmiemi, bolestí na hrudi a dalšími známkami a příznaky srdečního selhání (např. nevysvětlitelná únava, dušnost, zrychlené dýchání) nebo příznaky imitujícími infarkt myokardu. Kromě výše uvedených příznaků se mohou objevit i další příznaky podobné chřipce. V případě podezření na myokarditidu nebo kardiomyopatii musí být léčba přípravkem Leponex okamžitě ukončena a pacient neprodleně odeslán na kardiologii.

U pacientů, u nichž byla během léčby přípravkem Leponex diagnostikována kardiomyopatie, se může rozvinout insuficience mitrální chlopně. Případy insuficience mitrální chlopně byly hlášeny u případů kardiomyopatie souvisejících s léčbou přípravkem Leponex. Tyto případy insuficience mitrální chlopně byly hlášeny jako lehká nebo středně významná mitrální regurgitace při dvojrozměrné echokardiografii (2DEcho) (viz bod 4.8).

Pacienti s myokarditidou nebo kardiomyopatií vyvolanou klozapinem nemají být znovu vystaveni přípravku Leponex.

Infarkt myokardu

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

Prodloužení intervalu QT

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

Podobně jako u jiných antipsychotik je nutná obezřetnost, pokud je přípravek Leponex předepsán s přípravky, které prodlužují interval QT.

Cerebrovaskulární nežádoucí příhody

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s atypickými antipsychotiky u pacientů s demencí bylo zjištěno přibližně trojnásobné zvýšení rizika **cerebrovaskulárních nežádoucích příhod**. Mechanismus tohoto zvýšeného rizika není znám. Zvýšené riziko nelze vyloučit ani pro jiná antipsychotika

nebo další populace pacientů. U pacientů s rizikovými faktory pro cerebrovaskulární příhodu je nutno klozapin užívat s opatrností.

Riziko tromboembolismu

Vzhledem k tomu, že užívání přípravku Leponex může být spojeno s výskytem **tromboembolismu**, je třeba se vyhnout imobilizaci pacientů.

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

Epileptické záchvaty

Pacienti s anamnézou epileptických záchvatů mají být během léčby přípravkem Leponex pečlivě sledováni, protože byly hlášeny konvulze související s dávkou. V takových případech je třeba snížit dávku (viz bod 4.2) a v případě potřeby zahájit antikonvulzivní léčbu.

Anticholinergní účinky

Přípravek Leponex vykazuje anticholinergní aktivitu, která může vyvolávat nežádoucí účinky v celém těle. Zvýšený dohled je indikován u pacientů se **zvětšenou prostatou a glaukomem s úzkým úhlem**. Pravděpodobně kvůli těmto anticholinergním vlastnostem je léčba přípravkem Leponex spojena se **zhoršením střevní peristaltiky** různého stupně, od **zácpy** až po **střevní obstrukci, zaklínění stolice, paralytický ileus, megakolon a intestinální infarkt/ischemii** (viz bod 4.8). Vzácně mohou být tyto případy fatální. Zvláštní opatrnosti je třeba dbát u pacientů, kteří současně užívají léky, o nichž je známo, že způsobují zácpu (zejména léky s anticholinergními účinky, jako jsou některá antipsychotika, antidepresiva a antiparkinsonika), kteří mají v anamnéze onemocnění tlustého střeva nebo kteří prodělali chirurgický zákrok v dolní části břicha, protože to může situaci zhoršovat. Je důležité, aby byla zácpa rozpoznána a aktivně léčena.

Horečka

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

Pády

Přípravek Leponex může způsobovat epileptické záchvaty, somnolenci, posturální hypotenzi a motorickou a senzoryckou nestabilitu, což může vyústit v pády a následně fraktury nebo jiná poranění. U pacientů s onemocněními, stavy nebo léky, které mohou zhoršovat tyto účinky, je třeba při zahajování antipsychotické léčby posoudit všechna rizika pádů a u pacientů dlouhodobě léčených antipsychotiky je opakovaně hodnotit.

Metabolické změny

Užívání atypických antipsychotik, k nimž patří přípravek Leponex, je spojováno s metabolickými změnami, které mohou zvyšovat kardiovaskulární/cerebrovaskulární riziko. Tyto metabolické změny mohou zahrnovat hyperglykemii, dyslipidemii a zvýšení tělesné hmotnosti. Ačkoli atypická antipsychotika mohou vyvolat určité metabolické změny, každý léčivý přípravek této skupiny má svůj specifický profil.

Hyperglykemie

Během léčby klozapinem byla vzácně hlášena zhoršená glukózová tolerance, její rozvoj či zhoršení diabetu mellitu. Mechanismus této možné souvislosti zatím nebyl stanoven. Případy závažné hyperglykemie s ketoacidózou nebo hyperosmolárním kómatem byly velmi vzácně hlášeny u pacientů bez předchozí hyperglykemie v anamnéze. Některé případy byly fatální. Podle dostupných údajů z následného sledování zhoršená glukózová tolerance u většiny pacientů po vysazení přípravku Leponex vymizela a opětovné nasazení léčby vedlo k jejímu opětovnému výskytu. Pacienti s diagnózou diabetu mellitu, kteří začali užívat atypická antipsychotika, mají být pravidelně monitorováni, zda u nich nedochází ke zhoršení kontroly hladiny

glukózy v krvi. Pacienti s rizikovými faktory pro diabetes mellitus (např. obezita, rodinná anamnéza diabetu), kteří začali užívat atypická antipsychotika, mají podstoupit vyšetření glykemie nalačno na začátku léčby a pravidelně během léčby. Pacienti, u kterých se během léčby atypickými antipsychotiky rozvinou příznaky hyperglykemie, mají podstoupit vyšetření glykemie nalačno. V některých případech se hyperglykemie vyřešila po vysazení atypických antipsychotik, ale u některých pacientů bylo potřeba pokračovat v léčbě antidiabetiky i přes vysazení podezřívajícího léčivého přípravku. U pacientů, u kterých se při léčbě rozvine významná hyperglykemie, má být zváženo vysazení klopazinu.

Dyslipidemie

U pacientů léčených atypickými antipsychotiky, včetně přípravku Leponex, byly pozorovány nežádoucí změny lipidů. U pacientů užívajících klopazinu se doporučuje klinické monitorování, zahrnující vyšetření na začátku léčby a následně pravidelné sledování hladiny lipidů.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Při užívání atypických antipsychotik, včetně přípravku Leponex, bylo pozorováno zvýšení tělesné hmotnosti. Je doporučováno klinické monitorování tělesné hmotnosti.

Účinky po vysazení, rebound fenomén

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

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti se stabilní, již přítomnou poruchou funkce jater, mohou přípravek Leponex užívat, jsou však u nich nutné pravidelné funkční jaterní testy. Funkční jaterní testy mají být provedeny okamžitě u pacientů, u nichž se během léčby přípravkem Leponex vyvinou příznaky možné **poruchy jaterních funkcí**, jako je nauzea, zvracení nebo anorexie. Je-li zvýšení hodnot jaterních testů klinicky významné (více než 3násobek horní hranice normálních hodnot) nebo objeví-li se příznaky žloutenky, musí být léčba přípravkem Leponex ukončena. Léčbu lze obnovit (viz „Znovuzahájení léčby“ v bodě 4.2), jen pokud se hodnoty jaterních testů vrátí do normálu. V těchto případech je nezbytné po obnovení léčby přípravkem Leponex jaterní funkce pečlivě sledovat.

Pacienti ve věku 60 let a starší

U pacientů ve věku 60 let a starších se doporučuje zahájit léčbu nižší dávkou (viz bod 4.2).

Při léčbě přípravkem Leponex se může objevit ortostatická hypotenze a byly hlášeny případy tachykardie, která může být trvalá. K těmto účinkům mohou být náchylnější pacienti ve věku 60 let a starší, zejména s oslabenou kardiovaskulární funkcí.

Pacienti ve věku 60 let a starší mohou být také obzvláště citliví na anticholinergní účinky přípravku Leponex, jako je retence moči a zácpa.

Zvýšená mortalita u starších osob s demencí:

Údaje ze dvou velkých observačních studií ukázaly, že u starších pacientů s demencí léčených antipsychotiky je riziko úmrtí ve srovnání s těmi, kteří nejsou léčeni, mírně zvýšené. Pro přesný odhad velikosti rizika není k dispozici dostatek údajů a příčina zvýšeného rizika není známa.

Přípravek Leponex není schválen k léčbě poruch chování souvisejících s demencí.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikace pro souběžné používání

Současné s přípravkem Leponex nesmějí být podávány přípravky, o kterých je známo, že mají významný potenciál způsobovat útlum kostní dřeně (viz bod 4.3).

Současné s přípravkem Leponex se nesmí používat dlouhodobě působící depotní antipsychotika (která mají myelosupresivní potenciál), protože je nelze rychle odstranit z těla v situacích, kdy to může být nutné, např. při neutropenii (viz bod 4.3).

Současné s přípravkem Leponex se z důvodu možného zesílení sedace nemá požívat alkohol.

Bezpečnostní opatření včetně úpravy dávky

Přípravek Leponex může zesilovat centrální účinky látek tlumících CNS, jako jsou opioidy, antihistaminika a benzodiazepiny. Zvláštní opatrnost se doporučuje při zahájení léčby přípravkem Leponex u pacientů, kteří užívají benzodiazepin nebo jiné psychotropní látky. U těchto pacientů může být zvýšené riziko oběhového kolapsu, který může být ve vzácných případech hluboký a může vést k zástavě srdce a/nebo dýchání. Není jasné, zda lze úpravou dávky zabránit srdečnímu nebo dechovému kolapsu.

Při souběžném podávání látek s anticholinergními, hypotenzními nebo respiračně depresivními účinky je vzhledem k možnosti aditivních účinků nutná opatrnost.

Díky svým anti-alfa-adrenergním vlastnostem může přípravek Leponex snižovat účinek norepinefrinu nebo jiných převážně alfa-adrenergních látek zvyšujících krevní tlak a zvrátit účinek epinefrinu na tlak.

Současné podávání látek, o nichž je známo, že inhibují aktivitu některých izozymů cytochromu P450, může zvyšovat hladiny klozapinu, přičemž může být nutné dávku klozapinu snížit, aby se zabránilo nežádoucím účinkům. To je důležitější u inhibitorů CYP 1A2, jako je kofein (viz níže), perazin a selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu fluvoxamin. Některé z dalších inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, jako jsou fluoxetin, paroxetin a v menší míře sertralin, jsou inhibitory CYP 2D6, a proto jsou významné farmakokinetické interakce s klozapinem méně pravděpodobné. Podobně nepravděpodobné jsou farmakokinetické interakce s inhibitory CYP 3A4, jako jsou azolová antimykotika, cimetidin, erythromycin a inhibitory proteáz, i když některé byly hlášeny. Hormonální antikoncepce (včetně kombinací estrogeneru a progesteronu nebo pouze progesteronu) je inhibitorem CYP 1A2, CYP 3A4 a CYP 2C19. Zahájení nebo ukončení užívání hormonální antikoncepce proto může vyžadovat úpravu dávky klozapinu podle individuální lékařské potřeby. Vzhledem k tomu, že plazmatická koncentrace klozapinu se zvyšuje při příjmu kofeinu a klesá téměř o 50 % po pětidenním období bez kofeinu, může být při změně týkající se pití kofeinových nápojů nutná změna dávkování klozapinu. V případě náhlého ukončení kouření může dojít ke zvýšení plazmatické koncentrace klozapinu, což vede ke zvýšení nežádoucích účinků.

Byly hlášeny případy interakce mezi citalopramem a klozapinem, které mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků spojených s klozapinem. Podstata této interakce nebyla dosud zcela objasněna.

Souběžné podávání látek, o nichž je známo, že indukují enzymy cytochromu P450, může snižovat plazmatické hladiny klozapinu, což vede ke snížení účinnosti. Mezi látky, o nichž je známo, že indukují aktivitu enzymů cytochromu P450 a u nichž byly hlášeny interakce s klozapinem, patří např. karbamazepin (vzhledem k myelosupresivnímu potenciálu se nesmí užívat současně s klozapinem), fenytoin a rifampicin. Známé induktory CYP1A2, jako je omeprazol, mohou vést ke snížení hladin klozapinu. Při použití klozapinu v kombinaci s těmito látkami je třeba vzít v úvahu možnost snížení jeho účinnosti.

Jiné

Současné užívání lithia nebo jiných látek působících na CNS může zvyšovat riziko vzniku maligního neuroleptického syndromu (NMS).

Při současném podávání přípravku Leponex s kyselinou valproovou byly hlášeny vzácné, ale závažné případy epileptických záchvatů, včetně výskytu záchvatů u pacientů, kteří nemají epilepsii, a ojedinělé případy deliria. Tyto účinky jsou pravděpodobně způsobeny farmakodynamickou interakcí, jejíž mechanismus nebyl stanoven.

Opatrnosti je třeba dbát u pacientů, kteří jsou současně léčeni jinými látkami, které jsou buď inhibitory, nebo induktory izozymů cytochromu P450. U tricyklických antidepresiv, fenothiazinů a antiarytmik typu 1c, o nichž je známo, že se vážou na cytochrom P450 2D6, nebyly dosud pozorovány žádné klinicky významné interakce.

Podobně jako u jiných antipsychotik je nutná obezřetnost, pokud je klozapin předepisován s léky, které prodlužují QTc interval nebo způsobují elektrolytovou nerovnováhu.

Přehled interakcí s léčivými přípravky, které jsou u přípravku Leponex považovány za nejdůležitější, je uveden v tabulce 2 níže. Seznam není úplný.

Tabulka 2: Přehled nejčastějších interakcí léčivých přípravků s přípravkem Leponex

Léčivý přípravek	Interakce	Komentáře
Léky tlumící kostní dřeň (např. karbamazepin, chloramfenikol), sulfonamidy (např. kotrimoxazol), pyrazolonová analgetika (např. fenylobutazon), penicilamin, cytotoxické látky a dlouhodobě působící depotní injekce antipsychotik	Při interakci zvyšují riziko a/nebo závažnost útlumu kostní dřeně.	Přípravek Leponex nesmí být používán současně s jinými přípravky, které mají známý potenciál tlumit funkci kostní dřeně (viz bod 4.3).
Benzodiazepiny	Současné užívání může zvyšovat riziko oběhového kolapsu, který může vést k zástavě srdce a/nebo dýchání.	Ačkoli je výskyt vzácný, doporučuje se při společném užívání těchto látek opatrnost. Zprávy naznačují, že na začátku užívání této kombinace nebo při přidání přípravku Leponex k zavedenému režimu benzodiazepinů se častěji objevuje respirační deprese a kolaps.
Anticholinergika	Přípravek Leponex zesiluje účinek těchto látek prostřednictvím aditivní anticholinergní aktivity.	Sledujte, zda se u pacientů neobjeví anticholinergní nežádoucí účinky, např. zácpa, zejména při používání ke kontrole hypersalivace.
Antihypertenziva	Přípravek Leponex může kvůli svým sympatomimetickým antagonistickým účinkům zesilovat hypotenzní účinky těchto látek.	Opatrnost se doporučuje při současném užívání přípravku Leponex s antihypertenzivy. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypotenze, zejména v období počáteční titrace dávky.
Alkohol, inhibitory MAO, látky tlumící CNS, včetně opioidů a benzodiazepinů	Zesílené účinky na centrální nervový systém. Při užívání v kombinaci s těmito látkami aditivní útlum CNS a narušení kognitivních a motorických funkcí.	Opatrnost se doporučuje při současném užívání přípravku Leponex s jinými látkami působícími na CNS. Upozorněte pacienty na možné přídatné sedativní účinky a varujte je, aby neřídili a neobsluhovali stroje.

Léčivý přípravek	Interakce	Komentáře
Látky s vysokou vazbou na bílkoviny (např. warfarin a digoxin)	Přípravek Leponex může způsobit zvýšení plazmatické koncentrace těchto látek v důsledku vytěsnění z plazmatických bílkovin.	Je třeba sledovat, zda se u pacientů neobjeví nežádoucí účinky spojené s těmito látkami, a v případě potřeby mají být dávky látky vázané na bílkoviny upraveny.
Fenytoin	Přidání fenytoinu do léčebného režimu s přípravkem Leponex může způsobit snížení plazmatických koncentrací klozapinu.	Pokud je nutné použít fenytoin, má být pacient pečlivě sledován, zda nedojde ke zhoršení nebo recidivě psychotických příznaků.
Lithium	Současné užívání může zvyšovat riziko vzniku maligního neuroleptického syndromu (NMS).	Sledujte, zda se nevyskytnou známky a příznaky NMS.
Látky indukující CYP1A2 (např. omeprazol)	Současné užívání může snižovat hladinu klozapinu.	Je třeba zvážit možnost snížení účinnosti klozapinu.
Látky inhibující CYP1A2, např. fluvoxamin, kofein, ciprofloxacin, perazin nebo hormonální antikoncepce (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Současné užívání může zvyšovat hladinu klozapinu.	Možnost zvýšení výskytu nežádoucích účinků. Opatrnosti je třeba také dbát při vysazení souběžně užívaných léků inhibujících CYP1A2 nebo CYP3A4, protože může dojít k poklesu hladin klozapinu. Účinek inhibice CYP2C19 může být minimální.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání klozapinu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Při předepisování přípravku těhotným ženám je třeba dbát opatrnosti.

U novorozenců, kteří byli během třetího trimestru těhotenství vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Leponex), existuje riziko nežádoucích účinků, včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti i v délce trvání po porodu. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozence je proto třeba pečlivě monitorovat.

Kojení

Studie provedené na zvířatech naznačují, že je přípravek Leponex vylučován do lidského mateřského mléka a má efekt na kojené dítě, proto ženy užívající přípravek Leponex nemají kojit.

Fertilita

Omezené údaje o vlivu klozapinu na lidskou fertilitu, které jsou k dispozici, nejsou průkazné. U potkaních samců a samic neměl klozapin vliv na fertilitu, pokud byl podáván v dávkách do 40 mg/kg/den, což odpovídá dávce 6,4 mg/kg podávané člověku neboli třetině maximální povolené dávky pro dospělého člověka.

Ženy ve fertilním věku

Návrat k normální menstruaci může být výsledkem převedení z jiných antipsychotik na přípravek Leponex. Ženy ve fertilním věku musí proto používat vhodná antikoncepční opatření.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že přípravek Leponex způsobuje sedaci a snižuje práh pro vznik záchvatů, nemá pacient řídit a obsluhovat stroje, a to zejména v počátečních týdnech léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Z větší části je profil nežádoucích účinků klozapinu předpověditelný na základě jeho farmakologických vlastností. Důležitou výjimkou je jeho tendence způsobovat agranulocytózu (viz bod 4.4). Kvůli tomuto riziku je jeho použití omezeno na léčbu rezistentní schizofrenie a psychóz vyskytujících se u Parkinsonovy nemoci, kdy selhala standardní léčba. Zatímco monitorování krve je nezbytnou součástí péče o pacienty léčené klozapinem, lékař musí brát v úvahu i další vzácné, ale závažné nežádoucí účinky, které mohou být diagnostikovány již na počátku léčby. Pečlivým sledováním a dotazováním se pacienta lze předejít morbiditě a mortalitě.

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

Údaje z klinických hodnocení ukázaly, že různý podíl pacientů léčených klozapinem (7,1 až 15,6 %) ukončil léčbu z důvodu nežádoucího účinku, včetně pouze těch, které lze důvodně přičíst klozapinu. Nejčastějšími příčinami přerušení léčby byly případy leukopenie, somnolence, závratí (kromě vertiga) a psychotických poruch.

Krev a lymfatický systém

Rozvoj granulocytopenie a agranulocytózy je rizikem spojeným s léčbou přípravkem Leponex. Ačkoli je agranulocytóza po vysazení léčby obvykle reverzibilní, může vést k sepsi a může být fatální. Protože je nutné okamžité vysazení léčby, aby se zabránilo rozvoji život ohrožující agranulocytózy, je sledování počtu WBC povinné (viz bod 4.4). Tabulka 3 níže shrnuje odhadovanou četnost agranulocytózy pro každé období léčby přípravkem Leponex.

Tabulka 3: Odhadovaný výskyt agranulocytózy¹

Období léčby	Výskyt agranulocytózy na 100 000 osobotýdnů ² pozorování
Týdny 0–18	32,0
Týdny 19–52	2,3
Týdny 53 a další	1,8

¹ Z celoživotního registru služby monitoringu pacientů užívajících přípravky Clozaril (Clozaril Patient Monitoring Service) ve Spojeném království v letech 1989–2001.

² Osobočas je součet jednotlivých časových jednotek, po které byli pacienti v registru vystaveni přípravku Leponex, než se u nich objevila agranulocytóza. Například 100 000 osobotýdnů lze sledovat u 1 000 pacientů, kteří byli v registru 100 týdnů (100 * 1 000 = 100 000), nebo u 200 pacientů, kteří byli v registru 500 týdnů (200 * 500 = 100 000) před výskytem agranulocytózy.

Kumulativní incidence agranulocytózy v registru služby monitoringu pacientů užívajících přípravky Clozaril ve Spojeném království (0–11,6 roku mezi lety 1989 a 2001) je 0,78 %. Většina případů (přibližně 70 %) se objeví během prvních 18 týdnů léčby.

Poruchy metabolismu a výživy

Během léčby klozapinem byla vzácně hlášena zhoršená glukózová tolerance, její rozvoj či zhoršení diabetu mellitu. Ve velmi vzácných případech byla u pacientů léčených přípravkem Leponex a bez předchozí anamnézy hyperglykemie hlášena závažná hyperglykemie, někdy vedoucí ke ketoacidóze / hyperosmolárnímu kómatu. Hladiny glukózy se u většiny pacientů po přerušení léčby přípravkem Leponex normalizovaly a v několika případech se po opětovném zahájení léčby hyperglykemie objevila znovu. Ačkoli většina pacientů měla rizikové faktory pro diabetes mellitus typu 2, hyperglykemie byla zaznamenána i u pacientů bez známých rizikových faktorů (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří ospalost/sedace a závratě.

Přípravek Leponex může způsobovat změny EEG, včetně výskytu komplexů hrotů a vln. Snižuje práh pro vznik záchvatů v závislosti na dávce a může vyvolávat myoklonické záškuby nebo generalizované záchvaty. Tyto příznaky se častěji vyskytují při rychlém zvyšování dávky a u pacientů s již existující epilepsií. V takových případech je třeba snížit dávku a případně zahájit antikonvulzivní léčbu. Karbamazepinu je třeba se vyhnout kvůli jeho potenciálu způsobovat útlum funkce kostní dřeně a u jiných antikonvulziv je třeba zvážit možnost farmakokinetické interakce. Ve vzácných případech se u pacientů léčených přípravkem Leponex může vyskytnout delirium.

Velmi vzácně byla u pacientů léčených přípravkem Leponex, kteří byli předtím léčeni jinými antipsychotiky, hlášena tardivní dyskineze. Stav pacientů, u nichž se tardivní dyskineze objevila při užívání jiných antipsychotik, se při léčbě přípravkem Leponex zlepšil.

Srdeční poruchy

Zejména v prvních týdnech léčby se může objevit tachykardie a posturální hypotenze se synkopou nebo bez ní. Prevalence a závažnost hypotenze je ovlivněna rychlostí a velikostí titrace dávky. U přípravku Leponex byl hlášen oběhový kolaps v důsledku hluboké hypotenze, zejména v souvislosti s agresivní titrací, s možnými závažnými následky jako je srdeční nebo plicní zástava.

U menšiny pacientů léčených přípravkem Leponex se objevují změny na EKG podobné těm, které jsou pozorovány u pacientů léčených jinými antipsychotiky, včetně deprese S-T úseku a zploštění nebo inverze vln T, které se normalizují po vysazení přípravku Leponex. Klinický význam těchto změn není jasný. Tyto abnormality však byly pozorovány u pacientů s myokarditidou, kterou je třeba proto mělo vzít v úvahu.

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

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

Mezi příznaky myokarditidy nebo kardiomyopatie patří přetrvávající klidová tachykardie, palpitace, arytmie, bolest na hrudi a další známky a příznaky srdečního selhání (např. nevysvětlitelná únava, dušnost, tachypnoe) nebo příznaky, které se podobají infarktu myokardu. Kromě výše uvedených příznaků se mohou objevit i další příznaky podobné chřipce.

Je známo, že k náhlým, nevysvětlitelným úmrtím dochází u psychiatrických pacientů, kteří dostávají běžná antipsychotika, ale také u neléčených psychiatrických pacientů. Takováto úmrtí byla u pacientů, kteří dostávali přípravek Leponex, hlášena velmi vzácně.

Cévní poruchy

Byly hlášeny vzácné případy tromboembolie.

Respirační systém

Velmi vzácně došlo k útlumu nebo zástavě dýchání, a to s oběhovým kolapsem nebo bez něj (viz body 4.4 a 4.5).

Gastrointestinální systém

Velmi často byla pozorována zácpa a hypersalivace a často nauzea a zvracení. Velmi vzácně se může objevit ileus (viz bod 4.4). Vzácně může být léčba přípravkem Leponex spojena s dysfagií. U pacientů s dysfagií nebo v důsledku akutního předávkování může dojít k aspiraci požití potravy.

Poruchy jater a žlučových cest

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

Poruchy funkce ledvin

V souvislosti s léčbou přípravkem Leponex byly hlášeny izolované případy akutní intersticiální nefritidy.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácně byly hlášeny případy priapismu.

Celkové poruchy

U pacientů, kteří dostávali přípravek Leponex buď samostatně, nebo v kombinaci s lithiem nebo jinými látkami působícími na CNS, byly hlášeny případy maligního neuroleptického syndromu (NMS).

Hlášeny byly akutní reakce z vysazení (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce:

Tabulka níže (tabulka 4) shrnuje nežádoucí účinky, které byly shromážděny na základě spontánních hlášení a během klinických studií.

Tabulka 4: Odhad frekvence nežádoucích účinků vyvolaných léčbou na základě spontánních hlášení a z klinických studií

Nežádoucí reakce jsou seřazeny podle frekvence za použití následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	Není známo: Seps*
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Leukopenie / snížení počtu leukocytů / neutropenie, eozinofilie, leukocytóza
	Méně časté: Agranulocytóza
	Vzácné: Anémie
	Velmi vzácné: Trombocytopenie, trombocytémie
Poruchy imunitního systému	Není známo: Angioedém*, leukocytoklastická vaskulitida*, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*
Endokrinní poruchy	Není známo: Pseudofeochromocytom*
Poruchy metabolismu a výživy	Časté: Zvýšení tělesné hmotnosti
	Vzácné: Diabetes mellitus, porucha glukózové tolerance, obezita*
	Velmi vzácné: Hyperosmolární kóma, ketoacidóza, těžká hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie.
Psychiatrické poruchy	Časté: Dysartrie

Méně časté:	Dysfemie
Vzácné:	Agitovanost, neklid
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Ospalost/sedace, závratě
Časté:	Epileptické záchvaty / křeče / myoklonické záškuby, extrapyramidové symptomy, akatizie, třes, rigidita, bolest hlavy
Méně časté:	Maligní neuroleptický syndrom
Vzácné:	Zmatenost, delirium
Velmi vzácné:	Tardivní dyskineze, obsedantně-kompulzivní symptomy
Není známo:	Cholinergní syndrom (po náhlém vysazení)*, změny EEG*, pleurotonus*, syndrom neklidných nohou*
Poruchy oka	
Časté:	Rozmazané vidění
Srdeční poruchy	
Velmi časté:	Tachykardie
Časté:	Změny EKG
Vzácné:	Oběhový kolaps, arytmie, myokarditida, perikarditida / perikardiální výpotek
Velmi vzácné:	Kardiomyopatie, srdeční zástava
Není známo:	Infarkt myokardu*, **, myokarditida*, **, bolest na hrudi / angina pectoris*, fibrilace síní*, palpitace*, insuficience mitrální chlopně spojená s kardiomyopatií související s klozapinem*
Cévní poruchy	
Časté:	Synkopa, posturální hypotenze, hypertenze
Vzácné:	Tromboembolismus
Není známo:	Hypotenze*, žilní tromboembolismus
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné:	Aspirace požitě potravy, pneumonie a infekce dolních cest dýchacích, které mohou být fatální, syndrom spánkové apnoe*
Velmi vzácné:	Respirační deprese/zástava
Není známo:	Pleurální výpotek*, nazální kongesce*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Zácpa, hypersalivace
Časté:	Nauzea, zvracení, anorexie, sucho v ústech
Vzácné:	Dysfagie
Velmi vzácné:	Střevní obstrukce / paralytický ileus / zaklíněná stolice, zvětšení příušní žlázy
Není známo:	Megakolon*, **, střevní infarkt / ischemie*, **, střevní nekróza*, **, intestinální ulcerace*, **, střevní perforace*, **, průjem*, břišní diskomfort / pálení žáhy / dyspepsie*, kolitida*
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšené jaterní enzymy
Vzácné:	Pankreatitida, hepatitida, cholestatický ikterus
Velmi vzácné:	Fulminantní jaterní nekróza
Není známo:	Jaterní steatóza*, jaterní nekróza*, hepatotoxicita*, jaterní fibróza*, jaterní cirhóza*, jaterní poruchy včetně jaterních příhod, které vedou k život ohrožujícím následkům, jako je poškození jater (jaterní, cholestatické a smíšené), selhání jater, které může být fatální a transplantace jater*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi vzácné:	Kožní reakce
Není známo:	Porucha pigmentace*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo:	Rhabdomyolýza*, svalová slabost*, svalové křeče*, bolest svalů*, systémový lupus erythematoses*
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté:	Retence moče, močová inkontinence
Velmi vzácné:	Tubulointersticiální nefritida

Není známo:	Selhání ledvin*, noční enuréza*
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím	
Není známo:	Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Velmi vzácné:	Priapismus
Není známo:	Retrográdní ejakulace*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté:	Benigní hypertermie, poruchy regulace pocení/termoregulace, horečka, únava
Velmi vzácné:	Nevysvětlitelné náhlé úmrtí
Není známo:	Polyserozitida*
Vyšetření	
Vzácné:	Zvýšená hladina CPK
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Méně časté:	Pády (spojené s epileptickými záchvaty vyvolanými klozapinem, somnolencí, posturální hypotenzí, motorickou a senzorickou nestabilitou)*

* Nežádoucí účinky zjištěné na základě postmarketingových zkušeností prostřednictvím spontánních hlášení a z literatury.

** Tyto nežádoucí účinky měly v některých případech fatální následky.

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9 Předávkování

V případech akutního záměrného nebo náhodného předávkování přípravkem Leponex, které jsou dokumentovány, byla mortalita kolem 12 %. Většina úmrtí byla doprovázena srdečním selháním nebo aspirační pneumonií a vyskytla se při dávkách nad 2 000 mg. Byly hlášeny i případy, kdy se pacienti zotavili i po předávkování více než 10 000 mg. Avšak u několika dospělých pacientů, především těch, kteří předtím přípravek Leponex neužívali, vyvolala i tak nízká dávka, jako je 400 mg, život ohrožující komatózní stav a v jednom případě úmrtí. U malých dětí vyvolala dávka od 50 do 200 mg silný útlum a komatózní stav, který však nebyl letální.

Známky a příznaky

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

Léčba

Pro přípravek Leponex neexistuje speciální antidotum.

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

Pro možnost výskytu pozdních reakcí je zapotřebí přísný lékařský dohled po dobu nejméně 5 dnů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika; diazepiny, oxazepiny, thiazepiny a oxepiny, ATC kód: N05A H02

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Přípravek Leponex má silné anti-alfa-adrenergní, anticholinergní a antihistaminové účinky a účinky tlumící vzrušení. Byly prokázány i antiserotonergní vlastnosti.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinicky se účinek přípravku Leponex u pacientů se schizofrenií rezistentní na léčbu jinými antipsychotiky projevuje rychlou a silnou sedací s velmi silným antipsychotickým účinkem. U těchto případů bylo hlavně v krátkodobých studiích prokázáno, že přípravek Leponex účinně zmírňuje jak pozitivní, tak i negativní symptomy schizofrenie. V otevřené klinické studii provedené u 319 pacientů rezistentních na léčbu a léčených po dobu 12 měsíců bylo klinicky relevantní zlepšení pozorováno u 37 % pacientů během prvního týdne léčby a u dalších 44 % na konci 12 měsíců. Zlepšení bylo definováno jako přibližně 20% pokles oproti výchozímu stavu ve skóre škály BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale, krátká hodnotící psychiatrická škála). Kromě toho bylo popsáno zlepšení některých aspektů kognitivní dysfunkce.

Ve srovnání s klasickými antipsychotiky vyvolává přípravek Leponex méně závažných extrapyramidových reakcí, jako je akutní dystonie, parkinsonské nežádoucí účinky a akatizie. Na rozdíl od klasických antipsychotik způsobuje přípravek Leponex malé nebo žádné zvýšení prolaktinu, čímž předchází nežádoucím účinkům, jako je gynekomastie, amenorea, galaktorea a impotence.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je absorbováno 90 až 95 % přípravku Leponex, přičemž ani rychlost ani míra absorpce není ovlivněna požitím potravy.

Při prvním průchodu játry je přípravek Leponex středně silně metabolizován s výslednou absolutní biologickou dostupností 50 až 60 %.

Distribuce

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

Biotransformace/metabolismus

Leponex je před vyloučením z těla téměř zcela metabolizován CYP1A2 a 3A4, do jisté míry CYP2C19 a 2D6. Z hlavních metabolitů byl shledán aktivním pouze demetyl-metabolit. Jeho farmakologické účinky odpovídají účinkům klozapinu, jsou však výrazně slabší a mají kratší trvání.

Eliminace

Vylučování je dvoufázové s průměrným terminálním biologickým poločasem 12 hodin (rozmezí: 6 až 26 hodin). Po jednorázové dávce 75 mg je průměrný terminální biologický poločas 7,9 hodiny; po dosažení rovnovážného stavu podáváním denních dávek 75 mg po dobu nejméně 7 dnů se prodlouží na 14,2 hodiny.

V moči a ve stolici jsou detekována pouze stopová množství léčivé látky v nezměněné formě; přibližně 50 % z podané látky je vyloučeno močí ve formě metabolitů a 30 % stolicí.

Linearita/nelinearita

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a kancerogenního potenciálu (informace o reprodukční toxicitě jsou uvedeny v bodě 4.6) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Povidon K30
Mastek
Kukuřičný škrob
Monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC – Al blistr
Velikosti balení: 20, 30, 40, 50, 100 tablet.

PVC/PE/PVdC – Al perforovaný jednodávkový blistr
Velikosti balení: 20x 1, 30x 1, 40x 1, 50x 1, 100x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

68/242/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

3. 12. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 12. 2024