

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

LEPONEX 25 mg tablety

LEPONEX 100 mg tablety

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

- kteří trpí schizofrenií a kteří nesnášejí nebo jsou rezistentní na klasická antipsychotika nebo na pacienty se schizofrenií či schizoafektivní poruchou, kteří mají riziko recidivujícího sebevražedného chování (viz bod 4.1);
- kteří mají normální počáteční počet neutrofilů (*absolute neutrophil count*; ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) u běžné populace a $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacientů s potvrzenou benigní etnickou neutropenií a
- u kterých může být pravidelně prováděna kontrola absolutního počtu neutrofilů (ANC) následovně: jednou týdně během prvních 18 týdnů léčby a poté jednou měsíčně po dobu následujících 34 týdnů (tj. do dokončení prvního roku léčby). Po 12 měsících se má v případě, že během prvního roku nedojde k výskytu neutropenie, kontrola ANC snížit na jednou za 12 týdnů. Po 24 měsících je třeba kontrolu ANC provádět jednou ročně za předpokladu, že v předchozích dvou letech nedošlo k žádné neutropenii. Pokud se během léčby vyskytne lehká neutropenie, která byla následně stabilizována a/nebo odezněla, je třeba hodnotu ANC sledovat jednou měsíčně po celou dobu léčby. Stanovení ANC musí být provedeno okamžitě, pokud se objeví známky nebo příznaky infekce (např. horečka, bolest v krku, vředy v ústech/krku). U starších pacientů, a pokud je s klozapinem souběžně podávána kyselina valproová, je třeba zvážit další kontroly ANC, zejména na začátku léčby. (Viz bod 4.4 a 4.5).

Lékař, který předepisuje lék, musí důsledně dodržet výše uvedená bezpečnostní opatření. Při každé návštěvě je třeba pacienta, který užívá přípravek Leponex, upozornit, že při jakémkoliv příznaku infekčního onemocnění musí neprodleně vyhledat lékaře. Zvláštní pozornost musí být věnována příznakům podobným chřipce, jako jsou horečka, bolest v krku nebo jiné projevy infekčního onemocnění, které mohou ukazovat na výskyt 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 i fatální. Riziko myokarditidy je nejvyšší v prvních 2 měsících léčby. Vzácně byly hlášeny fatální případy kardiomyopatie.

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

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

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

25 mg tableta: jedna tableta obsahuje 25 mg klozapinu.

Pomocná látka se známým účinkem: 48 mg monohydrátu laktózy v 1 tabletě

100 mg tableta: jedna tableta obsahuje 100 mg klozapinu.

Pomocná látka se známým účinkem: 192 mg monohydrátu laktózy v 1 tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku:

Tablety 25 mg: kulaté ploché žluté tablety se zkosenými okraji o průměru asi 6,3 mm s označením „CLOZ“ na jedné straně a „L/O“ a půlicí rýhou na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Tablety 100 mg: kulaté ploché žluté tablety se zkosenými okraji o průměru asi 10 mm s označením „CLOZ“ na jedné straně a „Z/A“ a půlicí rýhou na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování musí být stanoveno individuálně. Každý pacient musí dostávat nejnižší účinnou dávku. Opatrná titrace a rozdělené dávkovací schéma je nezbytné k minimalizaci rizika hypotenze, záchvatů a sedace.

Zahájení léčby přípravkem Leponex musí být omezeno na pacienty s hodnotou ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$

($\geq 1,5 \times 10^9/l$) 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).

Způsob podání

Přípravek Leponex je podáván perorálně.

Přechod z předchozí antipsychotické léčby na přípravek Leponex

Obecně se nedoporučuje kombinovat přípravek Leponex s jinými antipsychotickými léky. Před zahájením léčby přípravkem Leponex se doporučuje nejdříve současnou perorální antipsychotickou léčbu snížit nebo vysadit postupným snižováním dávky. Rozhodnutí, zda vysadit ostatní antipsychotickou léčbu před zahájením léčby přípravkem Leponex, by mělo být provedeno předepisujícím lékařem na základě klinických okolností.

Léčba pacientů s rezistentní formou schizofrenie

Zahájení léčby

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

Terapeutické rozmezí dávek

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

Maximální dávka

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

Udržovací dávka

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

Ukončení léčby

V případě plánovaného ukončení léčby přípravkem Leponex se doporučuje postupně snižovat dávku po dobu 1-2 týdnů. Pokud je nutné léčbu ukončit náhle (např. v případě leukopenie), musí být pacient pečlivě sledován pro možný návrat psychotických příznaků a symptomů vzniklých v souvislosti s cholinergním rebound fenoménem (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 (polovina tablety 25 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 srdeční akce (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 choroby v případech, kdy standardní léčba selhala

Zahájení léčby

Zahajovací dávka nesmí překročit 12,5 mg (polovina 25mg tablety), užívá se večer. Následné zvýšení musí být o 12,5 mg, maximálně 2krát týdně, do maximální dávky 50 mg, které nemá být dosaženo před koncem druhého týdne. Celková denní dávka by měla být podávána jednorázově, přednostně večer.

Terapeutické rozmezí dávek

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

Maximální dávka

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

V případě, že se vyskytne ortostatická hypotenze, nadměrný útlum nebo zmatenost, 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 podle motorického stavu pacienta indikováno. Jestliže má tento přístup za následek návrat psychotických projevů, může být dávka přípravku Leponex zvýšena o 12,5 mg/týden, maximálně však do dávky 100 mg/den. Tuto dávku je možné užívat jednorázově nebo rozdělenou do dvou dávek (viz výše).

Ukončení léčby

Doporučuje se postupně snižovat dávku o 12,5 mg minimálně během jednoho, lépe však během dvou týdnů. Při výskytu neutropenie nebo agranulocytózy musí být léčba okamžitě přerušena tak, jak je uvedeno v bodu 4.4. V takovéto situaci je podstatné pečlivé psychiatrické sledování, protože může rychle dojít návratu symptomů.

Zvláštní populace

Pacienti s kardiovaskulárními poruchami

U pacientů s kardiovaskulárními poruchami (závažné kardiovaskulární poruchy jsou kontraindikací) by měla být podána první den zahajovací dávka 12,5 mg jednou denně a tato dávka by měla být zvyšována pomalu.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin by měla být podána první den zahajovací dávka 12,5 mg jednou denně a tato dávka by měla být zvyšována pomalu.

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti s poruchou funkce jater by měli dostávat přípravek Leponex s opatrností spolu s pravidelnou kontrolou jaterních testů (viz bod 4.4).

Pediatriká populace

Žádné studie na pediatriké populaci nebyly prováděny. Bezpečnost a účinnost přípravku Leponex nebyla

u dětí a dospívajících stanovena.

Pacienti ve věku 60 let a starší

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

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.
- Pacienti, u kterých není možná pravidelná kontrola krevního obrazu.
- Toxická nebo idiosynkratická granulocytopenie/agranulocytóza v anamnéze (s výjimkou granulocytopenie/agranulocytózy vyvolané předchozí chemoterapií).
- Snížená funkce kostní dřeně.
- Nedostatečně stabilizovaná epilepsie.
- Alkoholové a jiné toxické psychózy, intoxikace léky, komatózní stavy.
- Oběhové selhání, útlum CNS jakékoliv etiologie.
- Závažné onemocnění ledvin a choroby srdce (např. myokarditida).
- Aktivní onemocnění jater doprovázené nauzeou, anorexií nebo žloutenkou, progresivní jaterní onemocnění, jaterní selhání.
- Paralytický ileus.
- Léky, o kterých je známo, že mohou vyvolat agranulocytózu, nesmí být používány současně s přípravkem Leponex. Je též potřeba zabránit současnému užívání depotních antipsychotik.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s klozapinem byla hlášena léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), která může být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Pacienti mají být upozorněni na známky a příznaky DRESS syndromu a je nutné je pečlivě sledovat.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tuto reakci, je třeba klozapin okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (dle potřeby).

Pokud se u pacienta při užívání klozapinu rozvinul DRESS syndrom, nesmí být léčba klozapinem u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena.

Agranulocytóza

Přípravek Leponex může vyvolat agranulocytózu, proto jsou následující preventivní opatření povinná a musí být prováděna v souladu s oficiálními doporučeními.

Léky, o kterých je známo, že mohou vyvolat agranulocytózu, nesmí být používány současně s přípravkem Leponex. Je též potřeba zabránit současnému užívání depotních antipsychotik, protože tyto léky, které mohou být potenciálně myelotoxické, nemohou být z těla odstraněny dostatečně rychle v případě potřeby, například u granulocytopenie (viz bod 4.3).

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

- u kterých byly původně zjištěny normální hladiny neutrofilů (absolutní počet neutrofilů; ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) u běžné populace a $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) u pacientů s potvrzenou benigní etnickou neutropenií (BEN) a
- u kterých lze provádět pravidelné vyšetření ANC každý týden po dobu prvních 18 týdnů a poté každý měsíc po dobu následujících 34 týdnů. Po 12 měsících má být v případě, že během prvního roku

nedojde k výskytu neutropenie, kontrola ANC prováděna jednou za 12 týdnů. Po 24 měsících musí být v případě, že během předchozích dvou let nedošlo k výskytu neutropenie, odběr na stanovení ANC prováděn jen jednou ročně. Pokud se během léčby vyskytne lehká neutropenie, která byla následně stabilizována a/nebo odezněla, je třeba hodnotu ANC sledovat jednou měsíčně po celou dobu léčby.

Lékař, který přípravek předepisuje, musí důsledně dodržovat 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 hodnota ANC nižší než $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Pacientům, u kterých byla léčba přípravkem Leponex ukončena v důsledku nízkých hodnot ANC, nesmí být přípravek Leponex znovu podáván.

Při každém kontrolním vyšetření je třeba pacientům připomenout, aby kontaktovali svého lékaře okamžitě při objevení se jakýchkoliv známek rozvíjející se infekce. Zvláštní pozornost má být věnována příznakům podobným chřipce, jako je horečka, bolest v krku a jiným příznakům infekce, které mohou být známkou neutropenie. Pokud se objeví jakékoliv známky infekce, je nutno okamžitě provést diferenciální krevní obraz.

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 riziko. Před léčbou mají být pečlivě zhodnoceni hematologem.

Pacientům s nízkou hodnotou ANC v důsledku benigní etnické neutropenie má být věnována zvláštní opatrnost a přípravkem Leponex mohou být léčeni po souhlasu hematologa (viz odstavec „Pacienti s benigní etnickou neutropenií“).

Kontroly ANC

Diferenciální krevní obraz musí být proveden do 10 dnů před zahájením léčby přípravkem Leponex, aby se zajistilo, že přípravkem Leponex bude podáván pouze pacientům s $\text{ANC} \geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$). Po zahájení léčby přípravkem Leponex musí být hodnota ANC kontrolována každý týden po dobu prvních 18 týdnů, a poté jednou měsíčně po dobu následujících 34 týdnů. Po 12 měsících má být v případě, že během prvního roku nedojde k výskytu neutropenie, kontrola ANC prováděna jednou za 12 týdnů. Po 24 měsících musí být v případě, že během předchozích dvou let nedošlo k výskytu neutropenie, odběr na stanovení ANC prováděn jen jednou ročně. Pokud se během léčby vyskytne lehká neutropenie, která byla následně stabilizována a/nebo odezněla, je třeba hodnotu ANC sledovat jednou měsíčně po celou dobu léčby.

Sledování musí pokračovat po celou dobu léčby, jak je uvedeno výše, a ještě 4 týdny po úplném ukončení léčby přípravkem Leponex nebo až do úpravy hematologických parametrů (viz níže „Snížení hodnoty ANC“).

Snížení hodnoty ANC

Pokud dojde během léčby přípravkem Leponex k poklesu ANC na hodnotu mezi $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) a $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), musí být hematologické zhodnocení prováděno alespoň dvakrát týdně, dokud se ANC u pacienta nestabilizuje v rozmezí hodnot $1000\text{--}1500/\text{mm}^3$ ($1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{l}$) nebo vyšších.

Po stabilizaci a/nebo obnově normální hladiny musí být kontroly ANC prováděny jednou měsíčně po celou dobu léčby.

Okamžité ukončení léčby přípravkem Leponex je povinné, pokud dojde k poklesu ANC pod 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l). Diferenciální krevní obraz je pak nutné vyšetřovat denně a pacienty je třeba pečlivě sledovat s ohledem na příznaky podobné chřipce či jiné známky infekce. Doporučuje se potvrdit krevní hodnoty dvěma měřeními ve dvou po sobě následujících dnech, nicméně léčba přípravkem Leponex má být ukončena již po první kontrole krevního obrazu.

Po ukončení léčby přípravkem Leponex je nutné hematologické sledování až do úpravy hematologických parametrů.

Tabulka 1: Opatření, která je třeba přijmout v souvislosti s přípravkem Leponex v závislosti na hodnotách ANC u běžné populace

Krevní obraz ANC/mm³ (l)	Požadovaná opatření
≥1500 (≥1,5 x 10 ⁹)	Pokračujte v léčbě přípravkem Leponex
1000 - 1500 (1,0 x 10 ⁹ - 1,5 x 10 ⁹)	Pokračujte v léčbě přípravkem Leponex a 2krát týdně kontrolujte krevní obraz, dokud se počet nestabilizuje nebo nezvýší. Po stabilizaci a/nebo obnově normální hladiny kontrolujte jednou měsíčně.
<1000 (<1,0 x 10 ⁹)	Okamžitě ukončete léčbu přípravkem Leponex a kontrolujte krevní obraz denně, dokud se hematologické abnormality neupraví. Sledujte známky infekce. Přípravek už pacientovi nepodávejte.

Pokud je přípravek Leponex vysazen a hodnota ANC klesla pod 1 000/mm³ (1,0 x 10⁹/l), musí být léčba tohoto stavu vedena zkušeným hematologem.

Pacienti s benigní etnickou neutropenií

U pacientů s potvrzenou benigní etnickou neutropenií je upravenou prahovou hodnotou ANC pro zahájení nebo pokračování léčby klozapinem ANC ≥ 1 000/mm³ (1,0 x 10⁹/l). Pokud je hodnota ANC mezi 500 a 999/mm³ (0,5–0,9 x 10⁹/l), je nutné ANC kontrolovat dvakrát týdně. Pokud ANC klesne pod 500/mm³ (0,5 x 10⁹/l), je třeba léčbu klozapinem ukončit.

Tabulka 2: Opatření, která je třeba přijmout v souvislosti s přípravkem Leponex v závislosti na hodnotách ANC u pacientů s benigní etnickou neutropenií

ANC/mm³ (l)	Požadované opatření
≥ 1 000 (≥ 1,0 x 10 ⁹)	Pokračujte v léčbě přípravkem Leponex.
500-999/mm ³ (0,5–0,9 x 10 ⁹ /l)	Pokračujte v léčbě přípravkem Leponex a odebírejte vzorky krve dvakrát týdně, dokud se počet nestabilizuje nebo nezvýší. Po stabilizaci a/nebo obnově normální hladiny kontrolujte jednou měsíčně.
< 500/mm ³ (0,5 x 10 ⁹ /l)	Okamžitě ukončete léčbu přípravkem Leponex a odebírejte vzorky krve denně, dokud se abnormální hematologické parametry neupraví. Sledujte známky infekce. Přípravek už pacientovi nepodávejte.

Ukončení léčby z hematologických důvodů

Pacientům, u kterých byla léčba přípravkem Leponex ukončena v důsledku nízkých hodnot ANC, nesmí být přípravek Leponex znovu podáván.

Předepisujícím lékařům se doporučuje vést záznamy o výsledcích vyšetření krve u všech pacientů a učinit veškerá nezbytná opatření, aby u těchto pacientů nebyl přípravek nedopatřením znovu nasazen.

V případě úplného ukončení léčby je třeba pacienty kontrolovat jednou týdně po dobu 4 týdnů.

Ukončení léčby z jiných důvodů

U pacientů léčených přípravkem Leponex déle než 2 roky bez neutropenie v anamnéze, u kterých byla léčba přerušena z jiných důvodů, než je neutropenie, se nemusí navázat režimem kontrol každý týden. Místo toho se u nich může pokračovat v režimu, který se uplatňoval před přerušением léčby, a to bez ohledu na délku přerušení (tj. kontroly jednou ročně). V případě úplného ukončení léčby není nutné tyto pacienty kontrolovat každý týden po dobu 4 týdnů.

Pacienti, kteří byli léčení přípravkem Leponex v rozmezí od 18 týdnů do 2 let nebo déle než 2 roky s lehkou neutropenií v anamnéze, jež nevedla k přerušení léčby, nebo pacienti, u nichž byla léčba přerušena na dobu více než 3 dny a méně než 4 týdny, má být hodnota ANC kontrolována jednou týdně po dobu dalších 6 týdnů. Pokud se nevyskytly hematologické abnormality, může kontrola pokračovat ve 4týdenních intervalech.

Pokud byla léčba přípravkem Leponex přerušena na 4 týdny nebo déle, musí být krevní obraz pacienta kontrolován týdně po dobu následujících 18 týdnů, přičemž je třeba znovu provést titraci dávky (viz bod 4.2). V případě úplného ukončení léčby je tyto pacienty třeba kontrolovat každý týden po dobu 4 týdnů.

V tabulce 3 níže je shrnuto sledování hodnoty ANC po přerušení léčby přípravkem Leponex.

Tabulka 3: Kontroly hodnoty ANC po obnovení léčby klozapinem po jejím přerušení z jiných důvodů (nikoli hematologických)

Délka léčby před jejím přerušением	Epizody neutropenie před přerušением léčby	Délka přerušení léčby	Doporučené kontroly hodnoty ANC
≥2 roky	Ne	Nerelevantní	Režim uplatňovaný před přerušением léčby (tj. kontroly jednou ročně).
≥2 roky	Ano	3 dny až <4 týdny	Každý týden po dobu 6 týdnů. Po uplynutí této doby, pokud se neobjeví abnormální hematologické hodnoty, provádějte kontroly v intervalech nepřekračujících 4 týdny.
>18 týdnů – 2 roky	Ano/ne	3 dny až <4 týdny	
≥2 roky	Ano	≥4 týdny	Jednou týdně po dobu následujících 18 týdnů léčby, poté jednou měsíčně, přičemž je třeba znovu provést titraci dávky.
>18 týdnů – 2 roky	Ano/ne	≥4 týdny	

Další opatření:

Eosinofilie

V případě výskytu **eosinofilie**, kdy je počet eosinofilů vyšší než 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l), se doporučuje léčbu přípravkem Leponex přerušit a zahájit ji znovu teprve, až počet klesne pod hodnotu 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l).

Trombocytopenie

V případě **trombocytopenie**, kdy hodnota krevních destiček klesne pod 50 000/mm³ (50 x 10⁹/l), se doporučuje léčbu přípravkem Leponex přerušit.

Kardiovaskulární poruchy

Během léčby přípravkem Leponex se může objevit **ortostatická hypotenze** provázená synkopou nebo bez ní. Vzácně (přibližně 1 případ na 3000 pacientů léčených přípravkem Leponex) se kolaps může prohloubit a může být doprovázen srdeční a/nebo dechovou zástavou. Tyto příhody jsou pravděpodobnější během počáteční titrace v souvislosti s rychlým zvýšením dávky; velmi vzácně se mohou vyskytnout i po první

dávce. Proto pacienti při zahájení léčby vyžadují pečlivý lékařský dohled.

Myokarditida a kardiomyopatie

Tachykardie přetrvávající v klidu doprovázená arytmií, dušností nebo známkami a příznaky srdečního selhávání se může vzácně objevit na začátku léčby a velmi vzácně i později. Výskyt těchto známek a příznaků vyžaduje okamžité vyšetření s ohledem na možnou přítomnost myokarditidy, především v období titrace dávky. Pokud je diagnóza myokarditidy potvrzena, měl by být přípravek Leponex vysazen. Stejně známky a příznaky se mohou velmi vzácně objevit i později v léčbě a mohou souviset s kardiomyopatií. Měla by být provedena další vyšetření, a pokud je diagnóza potvrzena, léčba by měla být přerušena, mimo případy, kdy přínos pro pacienta jednoznačně převažuje nad rizikem.

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

V prvních týdnech léčby je u pacientů s Parkinsonovou chorobou nezbytné sledovat krevní tlak v poloze vleže a ve stoje.

Infarkt myokardu

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

Prodloužení QT intervalu

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

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

Cerebrovaskulární příhody

V randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studiích s atypickými antipsychotiky u pacientů s demencí bylo zjištěno přibližně trojnásobné zvýšení rizika cerebrovaskulárních nežádoucích 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 přípravek Leponex užívat s opatrností.

Riziko tromboembolie

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, měly by být před i během léčby Leponexem tyto rizikové faktory rozpoznány a následně by měla být uplatněna preventivní opatření.

Metabolické změny

Užívání atypických antipsychotik, kam patří přípravek Leponex, je spojováno s metabolickými změnami, které mohou zvýšit kardiovaskulární/cerebrovaskulární riziko. Tyto metabolické změny mohou zahrnovat hyperglykémii, dyslipidémii a nárůst hmotnosti.

Hyperglykemie

Během léčby klozapinem byla vzácně hlášena zhoršená glukózová tolerance nebo její rozvoj či zhoršení diabetes mellitus. Mechanismus tohoto možného spojení nebyl určen. Případy závažné hyperglykemie

s ketoacidosou nebo hyperosmolárním komatem byly u pacientů bez předchozí hyperglykemie v anamnéze hlášeny velmi vzácně. Některé případy byly fatální. Přestože příčinná souvislost s Leponexem nebyla definitivně potvrzena, u většiny pacientů se po vysazení přípravku Leponex hladiny glukózy vrátily do normálního rozmezí/zhoršená glukózová tolerance vymizela a znovu nasazení léčby v několika případech vedlo k rekurenci hyperglykemie. Vliv přípravku Leponex na metabolismus glukózy u pacientů s diabetem nebyl studován. Pacienti s diagnózou diabetes mellitus, kteří začali užívat atypická antipsychotika, by měli mít pravidelně kontrolovanou hladinu glukózy v krvi. Pacienti s rizikovými faktory pro diabetes mellitus (např. obezita, rodinná anamnéza diabetu), kteří začali užívat atypická antipsychotika, by měli podstoupit vyšetření glykémie nalačno na začátku léčby a pravidelně během léčby. Na exacerbaci je třeba pomýšlet u pacientů, u kterých se rozvinou příznaky hyperglykemie, jako jsou polydipsie, polyurie, polyfagie nebo slabost. Pacienti, u kterých se během léčby atypickými antipsychotiky rozvíjí příznaky hyperglykemie, by měli podstoupit vyšetření glykémie nalačno. V některých případech se hyperglykemie vyřešila po vysazení atypických antipsychotik, ale u některých pacientů bylo potřeba pokračovat v léčbě antidiabetiky i přes vysazení podezřelého léku. U pacientů, u kterých se při léčbě rozvine významná hyperglykemie, by mělo být zváženo vysazení přípravku Leponex.

Existuje riziko, že změna metabolické rovnováhy vede k mírnému zhoršení glukózové homeostázy a možnosti odhalení prediabetického stavu nebo zhoršení již existujícího diabetu.

Dyslipidemie

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

Nárůst hmotnosti byl pozorován při užívání atypických antipsychotik, včetně přípravku Leponex. Je doporučováno klinické monitorování hmotnosti.

Záchvaty

Přípravek Leponex může snížit práh záchvatů. U pacientů s anamnézou epileptických záchvatů by měla být úvodní dávka 12,5 mg jednou denně a tato by měla být zvyšována pomalu a v malých krocích (viz bod 4.2).

Anticholinergní účinky

Klozapin vykazuje anticholinergní aktivitu, která může vyvolat nežádoucí účinky. Zvýšený dohled je indikován u pacientů se **zvětšením prostaty a glaukomem s úzkým úhlem**. Pravděpodobně kvůli těmto anticholinergním vlastnostem je léčba přípravkem Leponex dávana do souvislosti se **zhoršením střevní peristaltiky** různého stupně, **od zácpy až po střevní obstrukci, zaklínění stolice, paralytický ileus, apendicitidu, megakolon a intestinální infarkt/ischemii** (viz bod 4.8). Ve vzácných případech mohou být tyto případy fatální. Aby se předešlo komplikacím a včas se zachytil počátek zácpy, doporučuje se během léčby přípravkem Leponex pečlivé sledování a následná vhodná léčba zácpy.

Horečka

Během léčby přípravkem Leponex může 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 zvýšením nebo snížením hodnoty ANC. Pacienti s horečkou mají být pečlivě vyšetřeni, aby byla vyloučena možnost základního infekčního onemocnění nebo agranulocytózy. Při vysoké horečce musí být zvážena možnost výskytu **neuroleptického maligního syndromu (NMS)**. Pokud je diagnóza NMS potvrzena, léčbu přípravkem Leponex je třeba okamžitě ukončit a přijmout vhodná lékařská opatření.

Pády

Leponex může způsobit záchvaty, somnolenci, posturální hypotenzi, motorickou a senzorickou nestabilitu,

což může vyústit v pády a následně fraktury nebo jiná poranění. U pacientů s onemocněními, stavy nebo léčbou, které by mohly zhoršit tyto účinky, je třeba při zahajování antipsychotické léčby posoudit možná rizika pádů a opakovaně je hodnotit u pacientů na dlouhodobé antipsychotické léčbě.

Zvláštní skupiny populace

Pacienti s poruchou funkce jater

Pacienti se stabilní poruchou funkce jater mohou přípravek Leponex užívat, musí však být podrobena pravidelné kontrole jaterních funkcí. 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, 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 jaterní funkce pečlivě sledovat.

Pacienti ve věku 60 let a starší s psychózou při demenci

Účinnost s bezpečností klozapinu nebyla studována u pacientů ve věku 60 let a starších s psychózou při demenci. Observační studie naznačují, že pacienti ve věku 60 let a starší s psychózou při demenci léčení antipsychotiky mají zvýšené riziko úmrtí. Rizikové faktory publikované v literatuře, které mohou u této populace pacientů zvyšovat riziko úmrtí při léčbě antipsychotiky, zahrnují sedaci, přítomnost srdečních onemocnění (např. srdeční arytmie) či plicních onemocnění (např. pneumonie s aspirací nebo bez ní). Přípravek Leponex by měl být u pacientů ve věku 60 let a starších s demencí používán s opatrností.

Účinky po vysazení

Pokud je nezbytné náhlé vysazení přípravku Leponex (např. z důvodu leukopenie), pacient by měl být sledován pro rekurenci psychotických symptomů a symptomů spojených s cholinergním rebound fenoménem, jako je nadměrné pocení, bolest hlavy, nauzea, zvracení a průjem.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Předpokládané farmakodynamické interakce, jejichž současné použití není doporučováno

Současně s přípravkem Leponex nesmějí být podávány přípravky, o kterých je známo, že mají významný potenciál způsobit útlum kostní dřeně (např. karbamazepin, chloramfenikol, sulfonamidy (např. kotrimoxazol), pyrazolová analgetika (např. fenylobutazon), penicilamin, cytotoxické látky a dlouhodobě působící depotní injekční antipsychotika) (viz bod 4.4).

Podobně jako u jiných antipsychotik je nutná obezřetnost, pokud je přípravek Leponex předepsán s léky, které prodlužují QTc interval nebo vyvolávají nerovnováhu elektrolytů.

Pozorované farmakodynamické interakce, které je třeba zvážit

Zvláštní opatrnost se doporučuje při zahájení léčby přípravkem Leponex u pacientů, kteří jsou léčeni nebo byli nedávno léčeni benzodiazepiny nebo jinými psychotropními přípravky. U těchto pacientů může být zvýšené riziko cirkulačního kolapsu, který se může v ojedinělých případech prohloubit a vést k srdeční a/nebo dechové zástavě.

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

Byly hlášeny vzácné, ale závažné případy epileptických záchvatů, včetně nově vzniklých u pacientů bez

epilepsie, a ojedinělé výskyty deliria v případech, kdy byl přípravek Leponex podáván současně s kyselinou valproovou. Tyto účinky mohou být v důsledku farmakodynamické interakce, jejíž mechanismus nebyl ještě objasněn.

Souběžná léčba klozapinem a kyselinou valproovou může zvýšit riziko neutropenie a myokarditidy vyvolané klozapinem. Pokud je nutné souběžné podávání klozapinu s kyselinou valproovou, je nutné pacienta pečlivě sledovat.

Předpokládané farmakodynamické interakce, které je třeba zvážit

Klozapin může zesilovat centrální účinky alkoholu, inhibitorů MAO a látek tlumících CNS, jako jsou opiáty, antihistaminika a benzodiazepiny.

Vzhledem k možným aditivním účinkům je při současném podávání léků, které mají anticholinergní, hypotenzní nebo tlumivé respirační účinky, nezbytná opatrnost. Při současném podávání antihypertenziv je potřeba upozornit pacienty na zvýšené riziko hypotenze především v počáteční době titrace léčiva.

Vzhledem k anti- α -adrenergním účinkům může klozapin snižovat zvýšení krevního tlaku po noradrenalinu nebo jiných, převážně α -adrenergních látkách a obrátit presorický účinek adrenalinu.

Farmakokinetické interakce

Klozapin je substrátem více izoenzymů CYP450, především 1A2 a 3A4. Riziko metabolické interakce způsobené ovlivněním jedné izoformy je tedy sníženo. Nicméně je zapotřebí opatrnosti u pacientů léčených současně léky, které jsou inhibitory či induktory těchto enzymů.

Zatím nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce s tricyklickými antidepresivy, fenothiaziny nebo antiarytmiky třídy 1c se známou vazbou na cytochrom P450 2D6.

Pozorované farmakokinetické interakce, které je třeba zvážit

Současné podávání látek indukujících cytochrom P450 může vést k poklesu plazmatických hladin klozapinu.

- Látky indukující aktivitu 3A4, u kterých byla hlášena interakce s klozapinem, jsou například karbamazepin, fenytoin a rifampicin. Pokud musí být fenytoin používán, měl by být pacient pečlivě sledován s ohledem na zhoršení nebo recidivu psychotických příznaků. Současné podávání léčiv, o kterých je známo, že inhibují enzymy cytochromu P450, může mít za následek zvýšení plazmatické hladiny klozapinu.
- Látky, které inhibují aktivitu hlavních izoenzymů účastnících se metabolismu klozapinu, u kterých byla hlášena interakce, jsou například cimetidin, erytromycin (3A4), fluvoxamin (1A2), perazin (1A2), ciprofloxacin (1A2) a perorální antikoncepce (1A2, 3A4, 2C19).
- Plazmatické hladiny klozapinu jsou zvyšovány kofeinem (1A2) a klesají takřka o 50 % po 5denním období bez kofeinu. V případě, kdy dochází ke změně režimu pití kávy, je nutné zvážit úpravu dávky klozapinu.
- Zvýšení hladiny klozapinu bylo popsáno i u pacientů léčených v kombinaci se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), jako jsou paroxetin (1A2), sertralin, fluoxetin a citalopram.

Předpokládané farmakokinetické interakce, které je třeba zvážit

Současné podávání látek indukujících cytochrom P450 může vést k poklesu plazmatických hladin klozapinu.

- Známé induktory 1A2 zahrnují například omeprazol a tabákový kouř. V případě, že pacient přestane náhle kouřit, může dojít ke zvýšení koncentrace klozapinu v plazmě, což může vést ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků. Současné podávání léčiv, o kterých je známo, že inhibují enzymy cytochromu P450, může mít za následek zvýšení plazmatické hladiny klozapinu.

- Silné inhibitory CYP3A, jako jsou azolová antimykotika a inhibitory proteáz, mohou také potenciálně zvýšit plazmatické hladiny klozapinu; zatím však nebyly hlášeny žádné interakce.
- Současné podávání klozapinu a látek, které se silně vážou na plazmatické bílkoviny, může vést k vzestupu plazmatických koncentrací těchto látek. Klozapin může způsobit vzestup plazmatických koncentrací látek, které se silně vážou na plazmatické bílkoviny, jako je warfarin nebo digoxin, díky jejich vytěsnění z vazby na plazmatické bílkoviny. Za těchto okolností je nutné pečlivě sledovat klinický stav pacienta a případně zvážit úpravu dávky těchto látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

U některých žen léčených antipsychotiky jinými, než přípravek Leponex se může objevit amenorea. Návrat k normální menstruaci může být výsledkem změny léčby z jiných antipsychotik na přípravek Leponex. Žena ve fertilním věku musí proto užívat kontracepční prostředky.

Těhotenství

Studie na zvířatech neukázaly žádné poškození fertility nebo plodu v důsledku expozice klozapinu. Bezpečnost užívání přípravku Leponex v těhotenství nebyla nicméně stanovena. Proto by měl být přípravek Leponex předepisován těhotným jen v případech, kdy přínos jednoznačně převažuje nad rizikem.

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 délce trvání i v závažnosti. Byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Proto by novorozenci měli být pečlivě monitorováni.

Kojení

Studie provedené na zvířatech naznačují, že je přípravek Leponex vylučován do mateřského mléka a má efekt na kojené potomstvo. Proto by ženy užívající přípravek Leponex neměly kojit.

Fertilita

Omezená data o vlivu klozapinu na lidskou fertilitu, která jsou k dispozici, nejsou průkazná. U potkaních samců a samic neměl klozapin v dávkách do 40 mg/kg/den vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že přípravek Leponex způsobuje útlum a snižuje práh epileptických záchvatů, pacient by neměl 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 s výjimkou agranulocytózy (viz 4.4).

Kvůli tomuto riziku je jeho použití omezeno na léčbu rezistentní schizofrenie a psychóz vyskytujících se u Parkinsonovy choroby, kdy standardní léčba selhala. Zatímco monitorování krve je nezbytnou součástí péče o pacienty s klozapinem, lékaři by měli brát v úvahu i další méně časté nežádoucí účinky, které mohou být diagnostikovány již na počátku léčby. Pacient by měl být pečlivě sledován k zabránění morbidity a mortality.

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

tachykardie, zácpa a nadměrné slinění.

Z údajů z klinického hodnocení vyplývá, že 7,1-15,6 % případů, kdy došlo k vysazení léčby, lze přičíst nežádoucím účinkům klozapinu. Častějšími příčinami přerušení léčby byly případy leukopenie, ospalosti, závratí (kromě vertiga) a psychotických poruch.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA (viz Tabulka 3).

V každé třídě orgánových systémů jsou řazeny podle frekvence za použití následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Frekvence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou, stanovených na základě spontánních hlášení a hlášení z klinických studií

Infekce a infestace Není známo	Sepse
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Není známo	Hematologická malignita
Poruchy krve a lymfatického systému Časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné	Leukopenie/pokles počtu leukocytů/neutropenie, eosinofilie, leukocytóza Granulocytopenie, agranulocytóza*** Anemie Trombocytopenie, trombocytémie
Poruchy imunitního systému Není známo	Angioedém*, leukocytoklastická vaskulitida*, poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*
Endokrinní poruchy Není známo	Pseudofeochromocytom*
Poruchy metabolismu a výživy Časté Vzácné Velmi vzácné	Zvýšení tělesné hmotnosti Diabetes mellitus (de novo nebo exacerbase), porucha glukózové tolerance, obezita* Hyperosmolární kóma, ketoacidóza, závažná hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie
Psychiatrické poruchy Časté Méně časté Vzácné	Dysartrie Dysfemie Agitovanost, neklid

<p>Poruchy nervového systému Velmi časté Časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné Není známo</p>	<p>Ospalost/útlum, závratě Křeče/záchvaty/myoklonické záškuby, extrapyramidové symptomy, neklid, třes, ztuhlost (akatzie), bolest hlavy Neuroleptický maligní syndrom Zmatenost, delirium Tardivní dyskinesie, obsedantně-kompulzivní symptomy Cholinergní syndrom (po náhlém vysazení)*, EEG změny*, pleurotonus*, syndrom neklidných nohou*</p>
<p>Poruchy oka Časté</p>	<p>Rozmazané vidění</p>
<p>Srdeční poruchy Velmi časté Časté Vzácné Velmi vzácné Není známo</p>	<p>Tachykardie Změny na EKG Oběhové selhání, arytmie, myokarditida, perikarditida/perikardiální výpotek Kardiomyopatie, srdeční zástava Infarkt myokardu*,**, myokarditida*,**, bolest na hrudi/angina pectoris*, palpitace*, fibrilace síní*, insuficience mitrální chlopně spojená s kardiomyopatií*</p>
<p>Cévní poruchy Časté Vzácné Není známo</p>	<p>Synkopa, posturální hypotenze, hypertenze Tromboembolismus Hypotenze*</p>
<p>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Vzácné Velmi vzácné Není známo</p>	<p>Aspirace potravy, pneumonie a infekce dolních cest dýchacích, které mohou být i fatální, syndrom spánkové apnoe* Respirační deprese/zástava dechu Pleurální výpotek*, nasální kongesce*</p>
<p>Gastrointestinální poruchy Velmi časté Časté Vzácné Velmi vzácné Není známo</p>	<p>Zácpa, hypersalivace Nauzea, zvracení, anorexie, sucho v ústech Dysfagie Střevní obstrukce, paralytický ileus, zaklínění stolice, zvětšení příušní žlázy Megakolon**, intestinální infarkt/ischemie**, intestinální nekróza**, intestinální ulcerace**,** a intestinální perforace**,** , průjem*, abdominální dyskomfort/pálení žáhy/dyspepsie*, kolitida*, apendicitida*, **, ****</p>

Poruchy jater a žlučových cest Časté Vzácné Velmi vzácné Není známo	Zvýšení hladiny jaterních enzymů Pankreatitida, hepatitida, cholestatická žloutenka Fulminantní nekróza jater Jaterní steatóza*, jaterní nekróza*, hepatotoxicita*, jaterní fibróza*, jaterní cirhóza*, poruchy jater včetně těch případů, které vedly 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 tkáň Velmi vzácné Není známo	Kožní reakce Porucha pigmentace*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Není známo	Rhabdomyolýza*, svalová slabost*, svalové spazmy*, bolest svalů*, systémový lupus erythematodes*
Poruchy ledvin a močových cest Časté Velmi vzácné Není známo	Retence moče, inkontinence moče Tubulointerstiální nefritida Selhání ledvin*, noční pomočování*
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 Není známo	Priapismus Retrográdní ejakulace*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Časté Velmi vzácné Není známo	Benigní hypertermie, poruchy pocení/tepelné regulace, horečka, únava Náhlé nevysvětlitelné úmrtí Polyserozitida*
Vyšetření Vzácné	Zvýšení CPK
Poranění, otravy a komplikace Méně časté	Pády (spojené se záchvaty, somnolencí, posturální hypotenzí, motorickou a senzorickou nestabilitou, vyvolanou klozapinem)*

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

** Tyto nežádoucí účinky mohou mít fatální následky.

*** S léčbou přípravkem Leponex je spojeno riziko rozvoje granulocytopenie a agranulocytózy. I když je agranulocytóza po vysazení léčby obvykle reverzibilní, může vést k sepsi a může být fatální. Vzhledem k tomu, že je nutné okamžitě ukončit léčbu, aby se zabránilo vzniku život ohrožující agranulocytózy, je sledování hodnoty ANC povinné (viz bod 4.4).

**** Včetně perforované apendicitidy.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hematologická malignita (HM)

Epidemiologické studie prokázaly souvislost mezi klozapinem a hematologickými malignitami, která byla závislá na kumulativní dávce klozapinu a délce léčby. Ve velké kohortové studii bylo absolutní riziko vzniku hematologické malignity 61 případů na 100 000 osoboroků u pacientů léčených klozapinem, oproti 41 případům na 100 000 osoboroků u pacientů užívajících jiná antipsychotika - to odpovídá 0,7 % u pacientů léčených klozapinem oproti 0,5 % v druhé skupině, při průměrné době sledování 12,3 let. Vysoká kumulativní expozice klozapinu byla spojena s adjustovaným poměrem šancí (aOR) 3,35 (95% CI: 2,22–5,05) a délkou léčby ≥ 5 let s aOR 2,94 (95% CI: 2,07–4,17). Kumulativní vztah mezi dávkou a odpovědí byl také pozorován u lymfomu s aOR 4,06 (95% CI: 2,60–6,33) při stejné prahové hodnotě kumulativní dávky. Není známo, do jaké míry může k těmto odhadům přispět hematologické monitorování pacientů léčených klozapinem.

Byly pozorovány velmi vzácné případy tachykardie, srdeční zástavy a prodloužení QT intervalu, které mohou být spojovány s torsade de pointes, nicméně příčinná souvislost s užitím tohoto léku nebyla prokázána.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

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 2000 mg. Byly hlášeny i případy, že se pacienti zotavili i po předávkování dávkou 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.

Příznaky a projevy

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

Léčba

Neexistuje speciální antidotum pro přípravek Leponex.

Výplach žaludku a/nebo podání aktivního uhlí během prvních 6 hodin po intoxikaci. Peritoneální dialýza a hemodialýza jsou pravděpodobně neúčinné.

Symptomatická léčba za kontinuálního monitorování srdečních funkcí, sledování respirace, monitorování elektrolytů a acidobazické rovnováhy. Užití adrenalinu k léčbě hypotenze je, pro možnost zvratu účinku adrenalinu, zakázáno.

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

intoxikaci.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antipsychotika, neuroleptika

ATC kód: N05AH02

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 apomorfinem nebo amfetaminem. Slabě blokuje aktivitu dopaminových receptorů D₁, D₂, D₃ a D₅, ale silně blokuje dopaminové receptory D₄ a mimoto má silné anti- α -adrenergní, anticholinergní, antihistaminové účinky a tlumí budivé reakce. Bylo prokázáno, že má také antiserotoninové vlastnosti.

Farmakodynamické účinky

Klinicky se účinek přípravku Leponex projevuje rychlou a silnou sedací s velmi silným antipsychotickým účinkem u pacientů rezistentních na léčbu jinými antipsychotiky. U těchto případů bylo prokázáno účinné zmírnění jak pozitivních, tak i negativních symptomů schizofrenie, hlavně v krátkodobých studiích.

Přípravek Leponex je jedinečný v tom, že nevyvolává takřka žádné závažné extrapyramidové nežádoucí účinky, jako je akutní dystonie nebo tardivní dyskineze. I nežádoucí účinky podobné parkinsonismu a akatisie jsou vzácné. Na rozdíl od klasických antipsychotik působí přípravek Leponex malé nebo žádné zvýšení prolaktinu, a tím brání nežádoucím účinkům, jako je gynekomastie, amenorea, galaktorea nebo impotence.

Potenciálně závažné nežádoucí účinky vyvolané léčbou přípravkem Leponex jsou granulocytopenie a agranulocytóza, jejichž incidence byla stanovena na 3 % a 0,7 % (viz bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je absorbováno 90 – 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 – 60 %.

Distribuce v organismu

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

Biotransformace

Leponex je před vyloučením z organismu 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, ale jsou však výrazně slabší a mají kratší trvání.

Eliminace z organismu

Vylučování je dvoufázové s průměrným terminálním poločasem 12 hodin (rozmezí 6 – 26 hodin). Po

jednorázovém podání 75 mg je průměrný terminální poločas 7,9 hodiny; po dosažení rovnovážného stavu po opakovaných dávkách 75 mg po dobu nejméně 7 dnů se prodlouží na 14,2 hodiny.

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

Linearita/nelinearita

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

Mutagenita

Klozapin a/nebo jeho metabolity byly prosty genotoxického potenciálu při hodnocení genových mutací, chromozomálních aberací a primárního poškození DNA ve škále *in vitro* testů mutagenity. Stejně tak *in vivo* nebyla pozorována žádná genotoxická aktivita (mikronukleus test v kostní dřeni myši).

Kancerogenita

U potkanů Sprague-Dawley (CD) léčených v dietě po dobu 2 let neukázala maximální tolerovaná dávka 35 mg/kg/den žádný kancerogenní potenciál klozapinu. Podobně nebyly žádné důkazy pro tumorigenní efekt ve dvou 1,5letých studiích krmení Charles-River (CD) myši. V jedné studii byly podávány perorální dávky až 64 mg/kg/den samcům a až 75 mg/kg/den samicím. Ve druhé studii byla nejvyšší dávka 61 mg/kg/den u obou pohlaví.

Reprodukční toxicita

U potkanů ani králíků při perorální dávce až 40 mg/kg/den nebyla pozorována žádná embryotoxicita nebo teratogenní potenciál. U samců potkanů dostávajících stejné dávky 70 dní před pářením nebyla fertilita ovlivněna.

U samic potkanů (při dávce až 40 mg/kg/den) nebyla fertilita, stejně jako pre- a postnatální vývoj potomků klozapinem podávaným před pářením nijak nepříznivě ovlivněna. Pokud byli potkani léčeni stejnými dávkami v pozdějších fázích březosti a během kojení, přežívání potomků kojících samic bylo nižší a mláďata byla hyperaktivní. Nebyl nicméně pozorován žádný trvalý efekt na mláďata po ukončení kojení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, povidon, kukuřičný škrob, monohydrát laktózy.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

25 mg tablety: 3 roky

100 mg tablety: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC blistr, krabička.

PVC/PE/PVDC blistr, krabička.

Velikost balení: 50 x 25 mg, 50 x 100 mg.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

LEPONEX 25 mg: 68/116/73-A/C

LEPONEX 100 mg: 68/116/73-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 1. 1973

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 1. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 5. 2026