

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Leponex 25 mg
Leponex 100 mg
tablety

Leponex môže vyvolať agranulocytózu. Jeho použitie sa má obmedziť na pacientov:

- so schizofréniou, u ktorých sa nedosiahla odpoveď alebo ktorí neznášajú klasické antipsychotiká, alebo so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, u ktorých je riziko opakovaného suicidálneho správania (pozri časť 4.1),
- ktorí majú na začiatku liečby normálny počet leukocytov (počet bielych krviniek (LKC) $\geq 3,5 \times 10^9/l$ a absolútny počet neutrofilov (APN) $\geq 2,0 \times 10^9/l$),
- a u ktorých sa môžu vykonávať nasledujúce pravidelné kontroly počtu leukocytov a absolútného počtu neutrofilov: týždenne počas prvých 18 týždňov liečby a potom aspoň každé 4 týždne počas celej liečby. Kontroly musia pokračovať počas celej liečby a 4 týždne po úplnom vysadení Leponexu (pozri časť 4.4).

Predpisujúci lekár má v plnom rozsahu dodržiavať požadované bezpečnostné opatrenia. Pri každej kontrole je potrebné pripomenúť pacientovi, ktorý užíva Leponex, aby sa pri vzniku akejkoľvek infekcie ihneď spojil s ošetrovujúcim lekárom. Mimoriadna pozornosť sa má venovať príznakom podobným chrípke, ako je horúčka alebo bolesť hrdla, ako aj iným príznakom infekcie, ktoré môžu poukazovať na neutropéniu (pozri časť 4.4).

Leponex sa musí podávať pod prísny lekársky dohľad v súlade s oficiálnymi odporúčaniami (pozri časť 4.4).

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 25 mg alebo 100 mg klozapínu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Jedna tableta Leponexu 25 mg obsahuje 48 mg laktózy.

Jedna tableta Leponexu 100 mg obsahuje 192 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Leponex 25 mg: okrúhle ploché tablety žltej farby so skosenými hranami s označením L/O a deliacou ryhou na jednej strane a označením „CLOZ“ na druhej strane.

Leponex 100 mg: okrúhle ploché tablety žltej farby so skosenými hranami s označením Z/A a deliacou ryhou na jednej strane a označením „CLOZ“ na druhej strane.

Tableta sa dá rozdeliť na dve rovnaké polovice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Schizofrénia rezistentná voči liečbe

Leponex je indikovaný u pacientov so schizofréniou rezistentnou voči liečbe, t.j. u pacientov so schizofréniou, u ktorých sa nedosiahla odpoveď na klasické antipsychotiká alebo ktorí ich neznášajú.

Nedosiahnutie odpovede sa definuje ako nedostatok uspokojivého klinického zlepšenia napriek používaniu primeraných dávok aspoň dvoch antipsychotík uvedených na trh, predpisovaných primerane dlho.

Neznášanlivosť sa definuje ako nemožnosť dosiahnuť primeraný klinický prínos klasickými antipsychotikami pre závažné a neliečiteľné neurologické nežiaduce reakcie (extrapyramídové nežiaduce účinky alebo tardívna dyskinéza).

Riziko opakovaného samovražedného správania

Leponex je indikovaný na zníženie rizika opakovaného samovražedného správania u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, u ktorých sa na základe anamnézy a nedávneho klinického stavu predpokladá chronické riziko opakovaného samovražedného správania. Samovražedné správanie označuje konanie pacienta, ktoré ho vystavuje vysokému riziku smrti.

Psychóza v priebehu Parkinsonovej choroby

Leponex je indikovaný na psychotické poruchy, ktoré sa vyskytujú v priebehu Parkinsonovej choroby, v prípadoch zlyhania štandardnej liečby.

Zlyhanie štandardnej liečby je definované ako nedostatočné zvládnutie psychotických symptómov a/alebo nástup funkčne neprijateľného zhoršenia motoriky, ktoré sa objaví po nasledujúcich opatreniach:

- vysadenie anticholinergík vrátane tricyklických antidepresív
- pokus o zníženie dávky antiparkinsoník s dopamínerným účinkom

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa musí individuálne upraviť. U každého pacienta sa má použiť najnižšia účinná dávka. Pre minimalizáciu rizika hypotenzie, epileptických záchvatov a sedácie je nevyhnutná opatrná titrácia a režim delenia dávok.

Začatie liečby Leponexom sa musí obmedziť na pacientov, u ktorých je počet LKC $\geq 3,5 \times 10^9/l$ a APN $\geq 2,0 \times 10^9/l$ a je v štandardnom rozmedzí normálnych hodnôt.

Úprava dávkovania je indikovaná u pacientov, ktorí dostávajú aj lieky s farmakokinetickými interakciami s klozapínom, napr. benzodiazepíny alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (pozri časť 4.5).

Spôsob podávania

Leponex sa podáva perorálne.

Prechod z predchádzajúcej liečby antipsychotikami na Leponex

Vo všeobecnosti sa odporúča nepoužívať Leponex v kombinácii s inými antipsychotikami. Ak sa má začať liečba Leponexom u pacienta perorálne liečeného antipsychotikami, odporúča sa dávkovanie iných antipsychotík znížiť alebo vysadiť postupným znižovaním dávky. Na základe

klinického stavu má predpisujúci lekár posúdiť, či ukončiť, alebo neukončiť liečbu iným antipsychotikom pred začatím liečby Leponexom.

Liečba schizofrénie rezistentnej voči liečbe

Začiatok liečby

Liečba Leponexom sa má začať dávkou 12,5 mg (polovica 25 mg tablety) raz alebo dvakrát v prvý deň, po ktorých nasleduje jedna alebo dve 25 mg tablety na druhý deň. Pri dobrej znášanlivosti sa môže denná dávka pomaly zvyšovať o 25 mg až 50 mg, aby sa dosiahlo dávkovanie do 300 mg/deň v priebehu 2 až 3 týždňov. Neskôr, ak je to potrebné, možno dennú dávku ďalej zvyšovať o 50 mg až 100 mg v poltýždňových alebo lepšie týždňových intervaloch.

Rozmedzie terapeutických dávok

U väčšiny pacientov možno antipsychotický účinok očakávať pri dávkach 300 až 450 mg/deň podávaných v čiastkových dávkach. Niektorých pacientov možno liečiť nižšími dávkami, niektorí však vyžadujú dávky až do 600 mg/deň. Celkovú dennú dávku možno rozdeliť nerovnomerne, s väčšou čiastkovou dávkou pred spaním.

Maximálna dávka

Na dosiahnutie plného terapeutického účinku môžu byť u malého počtu pacientov potrebné väčšie dávky. V takom prípade sú po starostlivom uvážení prípustné opatrné zvýšenia dávky (neprevyšujúce 100 mg) až do 900 mg/deň. Do úvahy sa však musí vziať možnosť zvýšenia nežiaducich reakcií (najmä epileptických záchvatov) pri dávkach vyšších ako 450 mg/deň.

Udržiavacia dávka

Po dosiahnutí maximálneho terapeutického účinku možno mnohých pacientov účinne udržiavať na nižších dávkach. Preto sa odporúča opatrne titrovať dávky smerom nadol. Liečba má trvať aspoň 6 mesiacov. Ak denná dávka neprekročí 200 mg, môže byť vhodné podávať ju raz denne večer.

Ukončenie liečby

V prípade plánovaného ukončenia liečby Leponexom sa odporúča postupne znižovať dávku počas 1 až 2 týždňov. Ak je potrebné liečbu náhle ukončiť (napr. pre leukopéniu), pacienta je potrebné starostlivo sledovať pre prípadnú recidívu psychotických symptómov a symptómov súvisiacich s cholínergnou reakciou na vysadenie (pozri časť 4.4).

Opakované začatie liečby

U pacientov, u ktorých od poslednej dávky Leponexu uplynuli viac ako 2 dni, sa má liečba opäť začať dávkou 12,5 mg (polovica 25 mg tablety), podanou raz alebo dvakrát v prvý deň. Ak sa táto dávka dobre znáša, je možné titrovať dávku až na terapeutickú hladinu rýchlejšie, ako sa odporúča pri začatí liečby. Ale u pacienta, u ktorého predtým došlo po začiatočnom podaní k zastaveniu dýchania alebo srdca (pozri časť 4.4), ale u ktorého sa dávka neskôr úspešne titrovala až na terapeutickú dávku, je potrebné pri opakovanej titrácii postupovať mimoriadne opatrne.

Zníženie rizika samovražedného správania pri schizofrénii a schizoafektívnej poruche

Odporúčania pre dávkovanie a spôsob podávania popísané v predchádzajúcej časti 4.2 týkajúce sa použitia Leponexu u pacientov so schizofréniou rezistentnou voči liečbe je potrebné dodržiavať aj pri liečbe pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou, u ktorých je riziko opakovaného samovražedného správania.

Odporúča sa liečba Leponexom trvajúca najmenej 2 roky, aby sa udržalo znížené riziko samovražedného správania. Odporúča sa, aby sa riziko samovražedného správania pacienta prehodnotilo po dvoch rokoch liečby a potom sa rozhodnutie pokračovať v liečbe Leponexom opäť revidovalo v pravidelných intervaloch na základe dôkladného posúdenia rizika samovražedného správania pacienta počas liečby.

Psychotické poruchy vyskytujúce sa v priebehu Parkinsonovej choroby v prípadoch zlyhania štandardnej liečby

Začiatok liečby

Začiatočná dávka nesmie prekročiť 12,5 mg/deň (polovica 25 mg tablety) a užíva sa večer. Následne sa dávka musí zvyšovať o 12,5 mg, najviac s dvoma zvýšeniami za týždeň, na najviac 50 mg, čo je dávka, ktorú nemožno dosiahnuť skôr ako do konca druhého týždňa. Celková denná dávka sa má podľa možnosti podať v jednej dávke večer.

Rozmedzie terapeutických dávok

Priemerná účinná dávka je obvykle medzi 25 a 37,5 mg/deň. V prípade, že aspoň jeden týždeň liečby s dávkou 50 mg nevyvolá uspokojivú terapeutickú odpoveď, dávkovanie možno opatrne zvyšovať o 12,5 mg/týždeň.

Maximálna dávka

Dávka 50 mg/deň sa má prekročiť iba vo výnimočných prípadoch a maximálna dávka 100 mg/deň sa nesmie nikdy prekročiť.

Zvyšovanie dávky sa má obmedziť alebo oddialiť, ak sa objaví ortostatická hypotenzia, výrazný útlm alebo zmätenosť. Počas prvých týždňov liečby sa má kontrolovať krvný tlak.

Udržiavacia dávka

Ak sa dosiahla úplná remisia psychotických symptómov počas najmenej 2 týždňov, je možné zvýšiť dávku antiparkinsoník, ak je to potrebné vzhľadom na stav motoriky. Ak tento postup vedie k recidíve psychotických symptómov, dávkovanie Leponexu možno zvyšovať o 12,5 mg/týždeň najviac na 100 mg/deň, užívaných v jednej alebo v dvoch čiastkových dávkach (pozri vyššie).

Ukončenie liečby

Pri ukončení liečby sa odporúča postupné znižovanie dávky o 12,5 mg počas najmenej jedného týždňa (pokiaľ možno dvoch týždňov).

Liečba sa musí okamžite ukončiť v prípade neutropénie alebo agranulocytózy, ako je uvedené v časti 4.4. V takomto prípade je dôležité pacienta dôsledne psychiatricky sledovať, pretože symptómy sa môžu rýchlo vrátiť.

Osobitné populácie

Srdcové poruchy

Pacientom so srdcovými poruchami (upozornenie: závažné srdcové poruchy sú kontraindikáciou) sa má v prvý deň podať naraz začiatočná dávka 12,5 mg, dávkovanie sa má následne zvyšovať pomaly a v malých prírastkoch.

Poruchy funkcie obličiek

Pacientom s ľahkou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má v prvý deň podať naraz začiatočná dávka 12,5 mg, dávkovanie sa má následne zvyšovať pomaly a v malých prírastkoch.

Poruchy funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene sa má Leponex podávať s opatrnosťou a za pravidelného sledovania funkčných testov pečene (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Neboli vykonané žiadne pediatrické štúdie. Bezpečnosť a účinnosť Leponexu u detí a dospelých neboli stanovené.

Pacienti vo veku 60 rokov a viac

U pacientov vo veku 60 rokov a viac sa odporúča začať liečbu zvlášť nízkou dávkou (12,5 mg podaných raz v prvý deň) a obmedziť následné zvyšovanie dávky na 25 mg/deň.

4.3 Kontraindikácie

- Známa precitlivosť na klozapín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti, ktorí nie sú schopní podrobiť sa pravidelným krvným testom.
- Toxická alebo idiosynkratická granulocytopenia/agranulocytóza v anamnéze (s výnimkou granulocytopenie/agranulocytózy vyvolanej v minulosti chemoterapiou).
- Porucha funkcie kostnej drene.
- Nedostatočne zvládnutá epilepsia.
- Alkoholické a iné toxické psychózy, intoxikácia liekmi, komatózne stavy.
- Obehový kolaps a/alebo útlm CNS z akejkoľvek príčiny.
- Závažné ochorenie obličiek alebo srdca (napr. myokarditída).
- Aktívne ochorenie pečene spojené s nauzeou, anorexiou alebo žltackou; progresívne ochorenie pečene, zlyhanie pečene.
- Paralytický ileus.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné bezpečnostné opatrenia

Agranulocytóza

Pretože sa Leponex spája s agranulocytózou, nasledujúce bezpečnostné opatrenia sú závažné:

- Lieky, o ktorých je známe, že majú výraznú schopnosť tlmiť funkciu kostnej drene, sa nemajú použiť súčasne s Leponexom. Navyše je potrebné sa vyhnúť súčasnému použitiu depotných antipsychotík s dlhým účinkom, pretože tieto lieky, ktoré môžu byť potenciálne myelosupresívne, nemožno rýchlo odstrániť z organizmu v situáciách, kedy to môže byť potrebné, napr. pri granulocytopenii.
- Pacientov s primárnymi ochoreniami kostnej drene v anamnéze možno liečiť, len ak je prínos liečby väčší ako jej riziko. Pred podaním Leponexu má ich stav dôkladne prehodnotiť hematológ.
- Pacientom, ktorí majú nízky počet LKC vyvolaný benígnou etnickou neutropéniou, sa má venovať zvláštna pozornosť a Leponex im možno podať až po súhlase hematológa.

Leponex sa má vydávať pod prísny dohľadom v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

Sledovanie počtu bielych krviniek (LKC) a absolútneho počtu neutrofilov (APN)

Vyšetrenie počtu bielych krviniek (LKC) a diferenciálneho krvného obrazu sa musí vykonať počas 10 dní pred začatím liečby Leponexom, aby bolo isté, že Leponex dostanú len pacienti s normálnym počtom leukocytov ($\geq 3,5 \times 10^9/l$) a absolútnym počtom neutrofilov ($APN \geq 2,0 \times 10^9/l$). Po začatí liečby Leponexom sa počet LKC a APN musí pravidelne vyšetriť a kontrolovať týždenne počas 18 týždňov a potom aspoň každé 4 týždne počas celej liečby a štyri týždne po úplnom vysadení Leponexu.

Predpisujúci lekár sa musí plne riadiť požadovanými bezpečnostnými pokynmi. Pri každej kontrole je potrebné pacientovi pripomenúť, aby sa pri vzniku akejkoľvek infekcie ihneď spojil s ošetrovujúcim lekárom. Osobitnú pozornosť je treba venovať príznakom podobným chrípke, ako je horúčka, bolesť hrdla alebo iné príznaky infekcie, ktoré môžu poukazovať na neutropéniu. Pri výskyte akýchkoľvek príznakov alebo prejavov infekcie sa má okamžite vykonať vyšetrenie diferenciálneho krvného obrazu.

Nízky počet LKC a/alebo APN

Ak sa počas prvých 18 týždňov liečby Leponexom zníži počet LKC na hodnotu medzi $3,5 \times 10^9/l$ a $3,0 \times 10^9/l$ a/alebo APN na hodnotu medzi $2,0 \times 10^9/l$ a $1,5 \times 10^9/l$, je potrebné vykonávať diferenciálny krvný obraz aspoň dvakrát týždenne.

Po 18 týždňoch liečby Leponexom je potrebné vyšetriť diferenciálny krvný obraz aspoň dvakrát týždenne, ak sa počet LKC zníži na hodnotu medzi $3,0 \times 10^9/l$ a $2,5 \times 10^9/l$ a/alebo APN na hodnotu medzi $1,5 \times 10^9/l$ a $1,0 \times 10^9/l$.

Ak sa navyše počas liečby Leponexom zistí, že počet LKC sa výrazne znížil oproti východiskovej hodnote, má sa zopakovať stanovenie počtu LKC a vykonať vyšetrenie diferenciálneho krvného obrazu. Výrazné zníženie sa definuje ako jednorazový pokles počtu LKC o $3,0 \times 10^9/l$ alebo viac, alebo kumulatívny pokles o $3,0 \times 10^9/l$ alebo viac v priebehu troch týždňov.

Liečba Leponexom sa musí okamžite ukončiť, ak počet LKC je nižší ako $3,0 \times 10^9/l$ alebo APN je nižší ako $1,5 \times 10^9/l$ počas prvých 18 týždňov liečby, alebo ak počet LKC je nižší ako $2,5 \times 10^9/l$ alebo APN je nižší ako $1,0 \times 10^9/l$ po prvých 18 týždňoch liečby. Vyšetrenie počtu LKC a diferenciálneho krvného obrazu sa má potom vykonávať denne a u pacienta je potrebné starostlivo sledovať prípadné príznaky podobné chrípke alebo iné príznaky, ktoré poukazujú na infekciu. Po vysadení Leponexu sa vyžaduje vykonávanie hematologických vyšetrení až do hematologického zotavenia.

Ak sa Leponex vysadil a počet LKC sa ďalej zníži pod $2,0 \times 10^9/l$ a/alebo APN pod $1,0 \times 10^9/l$, liečbu tohoto stavu musí viesť skúsený hematológ.

Pacientom, u ktorých sa liečba Leponexom ukončila pre nedostatok bielych krviniek (pozri vyššie), sa Leponex nesmie znovu podať.

Odporúča sa potvrdiť hematologické hodnoty vykonaním dvoch vyšetrení krvného obrazu počas dvoch po sebe nasledujúcich dní. Leponex sa však má vysadiť už po prvom vyšetrení.

Tabuľka 1 Kontrola krvi počas prvých 18 týždňov liečby Leponexom

Počet krviniek		Požadovaný postup
LKC	APN	
$\geq 3,5 \times 10^9$	$\geq 2,0 \times 10^9$	Pokračovať v liečbe Leponexom.
$\geq 3,0 \times 10^9$ a $< 3,5 \times 10^9$	$\geq 1,5 \times 10^9$ a $< 2,0 \times 10^9$	Pokračovať v liečbe Leponexom, odoberať krv dvakrát týždenne až do stabilizovania alebo zvýšenia počtu.
$< 3,0 \times 10^9$	$< 1,5 \times 10^9$	Okamžite ukončiť liečbu Leponexom, odoberať krv každý deň až do upravenia hematologickej abnormality, sledovať infekcie. Liek sa pacientovi nemá znova podať.

Tabuľka 2 Kontrola krvi po 18 týždňoch liečby Leponexom

Počet krviniek		Požadovaný postup
LKC	APN	
$\geq 3,0 \times 10^9$	$\geq 1,5 \times 10^9$	Pokračovať v liečbe Leponexom a opakovať vyšetrenie najmenej raz mesačne.

$\geq 2,5 \times 10^9$ a $< 3,0 \times 10^9$	$\geq 1,0 \times 10^9$ a $< 1,5 \times 10^9$	Pokračovať v liečbe Leponexom, odoberať krv dvakrát týždenne až do stabilizovania alebo zvýšenia počtu.
$< 2,5 \times 10^9$	$< 1,0 \times 10^9$	Okamžite ukončiť liečbu Leponexom, odoberať krv každý deň až do upravenia hematologickej abnormality, sledovať infekcie. Liek sa pacientovi nemá znova podať.

V prípade prerušenia liečby pre nehematologické príčiny

U pacientov, ktorí sa liečili Leponexom dlhšie ako 18 týždňov a u ktorých sa liečba prerušila na dlhšie ako 3 dni, ale kratšie ako 4 týždne, sa má kontrolovať počet LKC a APN týždenne počas nasledujúcich 6 týždňov. Ak sa nevyskytne hematologická abnormalita, možno sa vrátiť ku kontrolám v intervaloch nie dlhších ako 4 týždne. Ak sa liečba Leponexom prerušila na 4 týždne alebo dlhšie, vyžadujú sa kontroly týždenne počas nasledujúcich 18 týždňov liečby (pozri časť 4.2).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia

Eozinofília

V prípade **eozinofílie** sa odporúča vysadiť Leponex, ak sa počet eozinofilov zvýši nad **$3,0 \times 10^9/l$** . Liečba sa môže opäť začať, až keď sa počet eozinofilov zníži pod **$1,0 \times 10^9/l$** .

Trombocytopénia

V prípade **trombocytopénie** sa odporúča vysadiť Leponex, ak sa počet trombocytov zníži pod **$50,0 \times 10^9/l$** .

Srdcové poruchy

Pacientom so srdcovými poruchami (upozornenie: závažné srdcové poruchy sú kontraindikáciou) sa má v prvý deň podať naraz začiatková dávka 12,5 mg, dávkovanie sa má následne zvyšovať pomaly a v malých prírastkoch (pozri časť 4.2).

Počas liečby Leponexom sa môže vyskytnúť **ortostatická hypotenzia** so synkopou alebo bez nej. Zriedka (asi jeden prípad z 3 000 pacientov liečených Leponexom) sa kolaps môže prehĺbiť a môže ho sprevádzať zastavenie srdca a/alebo dýchania. Výskyt takýchto udalostí je pravdepodobnejší počas začiatkovej titrácie v spojení s rýchlym zvyšovaním dávok, vo veľmi zriedkavých prípadoch k nim došlo dokonca po prvej dávke. Preto sa u pacientov začínajúcich liečbu Leponexom vyžaduje dôsledné lekárske sledovanie. Tachykardia, ktorá pretrváva pri pokoji na lôžku a ktorú sprevádzajú arytmie, dýchavica alebo príznaky a prejavy zlyhania srdca, môže sa zriedkavo vyskytnúť počas prvého mesiaca liečby a veľmi zriedka neskôr. Vznik týchto príznakov a prejavov vyžaduje urgentné diagnostické vylúčenie myokarditídy, a to najmä v období titrácie. Ak sa diagnóza myokarditídy potvrdí, Leponex sa má vysadiť. Tie isté príznaky a prejavy sa veľmi zriedkavo môžu vyskytnúť neskôr počas liečby a môžu súvisieť s kardiomyopatiou. Majú sa vykonať ďalšie vyšetrenia a ak sa diagnóza potvrdí, liečba sa má ukončiť, pokiaľ jej prínos nie je jednoznačne väčší ako riziko pre pacienta.

U pacientov, ktorým sa počas liečby Leponexom diagnostikuje kardiomyopatia, sa môže vyvinúť nedovieravosť mitrálnej chlopne. Nedovieravosť mitrálnej chlopne bola hlásená v prípadoch kardiomyopatie súvisiacej s liečbou Leponexom. Tieto prípady nedovieravosti mitrálnej chlopne sa zaznamenali ako ľahká až stredne ťažká mitrálna regurgitácia pri dvojrozmernej echokardiografii (2DEcho) (pozri časť 4.8).

Kontrola krvného tlaku v stojí a ľahu je potrebná počas prvých týždňov liečby pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Infarkt myokardu

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali hlásenia o **infarkte myokardu**, vrátane fatálnych prípadov. Posúdenie príčinnej súvislosti bolo vo väčšine týchto prípadov obtiažne pre závažné prítomné choroby srdca a možné alternatívne príčiny.

Predĺženie intervalu QT

Rovnako ako u iných antipsychotík sa odporúča postupovať opatrne u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺžením intervalu QT v rodinnej anamnéze. Rovnako ako u iných antipsychotík sa odporúča postupovať opatrne, ak sa Leponex predpisuje s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc.

Cerebrovaskulárne nežiaduce udalosti

U pacientov s demenciou liečených niektorými atypickými antipsychotikami sa pozorovalo zvýšené riziko cerebrovaskulárných nežiaducich udalostí. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Nemožno vylúčiť zvýšené riziko pri iných antipsychotikách alebo u iných populácií pacientov. Leponex sa má používať opatrne u pacientov s rizikovými faktormi pre cievnú mozgovú príhodu.

Riziko trombembólie

Keďže Leponex môže spôsobiť útlm a zvýšenie hmotnosti, čím sa zvyšuje riziko trombembólie, je potrebné sa vyhnúť imobilizácii pacienta.

Metabolické zmeny

Používanie atypických antipsychotík vrátane Leponexu bolo spojené s metabolickými zmenami, ktoré môžu zvýšiť kardiovaskulárne/cerebrovaskulárne riziko. Metabolické zmeny môžu zahŕňať hyperglykémiu, dyslipidémiu a prírastok telesnej hmotnosti. Hoci atypické antipsychotiká môžu vyvolať metabolické zmeny, každé liečivo z tejto skupiny má svoj vlastný špecifický profil rizika.

Hyperglykémia

V zriedkavých prípadoch sa zaznamenala závažná hyperglykémia, ktorá niekedy viedla ku ketoacidóze/hyperosmolárnej kóme, počas liečby Leponexom u pacientov, ktorí nemali hyperglykémiu v anamnéze. Zatiaľ čo príčinná súvislosť s použitím Leponexu sa jednoznačne nestanovila, hladiny glukózy sa vrátili na normálne hodnoty u väčšiny pacientov po vysadení Leponexu a opätovné podanie v niekoľkých prípadoch vyvolalo návrat hyperglykémie. Účinok Leponexu na metabolizmus glukózy u pacientov s diabetes mellitus sa nesledoval. Porucha glukózovej tolerancie, závažná hyperglykémia, ketoacidóza a hyperosmolárna kóma boli hlásené u pacientov, ktorí nemali hyperglykémiu v anamnéze. Pacienti s potvrdenou diagnózou diabetes mellitus, u ktorých sa začne liečba atypickými antipsychotikami, majú byť pravidelne kontrolovaní pre zhoršujúcu sa glykémiu. Pacienti s rizikovými faktormi pre vznik diabetes mellitus (napr. obezita, rodinná anamnéza diabetu), u ktorých sa začne liečba atypickými antipsychotikami, musia podstúpiť orálny glukózový tolerančný test na začiatku liečby a následne počas liečby v pravidelných intervaloch. Je potrebné uvažovať o exacerbácii u pacientov liečených Leponexom, u ktorých sa objavia symptómy hyperglykémie, napr. polydipsia, polyúria, polyfágia alebo slabosť. Pacienti, u ktorých sa počas liečby atypickými antipsychotikami rozvinú príznaky hyperglykémie, musia podstúpiť orálny glukózový tolerančný test. V niektorých prípadoch hyperglykémia ustúpila po ukončení liečby atypickými antipsychotikami, niektorí pacienti však potrebovali naďalej antidiabetickú liečbu napriek ukončeniu podávania suspektného lieku. U pacientov s významnou hyperglykémiou, ktorá sa objaví počas liečby, sa má zväziť vysadenie Leponexu. Existuje riziko narušenia metabolickej rovnováhy s následným miernym zhoršením glukózovej homeostázy a možnosť odhalenia prediabetického stavu alebo zhoršenia už existujúceho diabetu.

Dyslipidémia

U pacientov liečených atypickými antipsychotikami, vrátane Leponexu, boli pozorované nežiaduce zmeny v profile lipidov. U pacientov liečených klozapínom sa odporúča klinické monitorovanie vrátane vyhodnotenia východiskových hodnôt a pravidelná kontrola lipidového profilu.

Prírastok hmotnosti

Pri používaní atypických antipsychotík, vrátane Leponexu, sa pozoroval prírastok telesnej hmotnosti. Odporúča sa klinické monitorovanie telesnej hmotnosti.

Epileptické záchvaty

Leponex môže znížiť záchvatový prah. Ak má pacient v anamnéze epileptické záchvaty, ochorenie obličiek alebo srdca a ciev (upozornenie: závažné ochorenia obličiek alebo srdca a ciev sú kontraindikáciami), začiatková dávka má byť 12,5 mg podaných raz v prvý deň a zvyšovanie dávky musí byť pomalé a po malých množstvách (pozri časť 4.2).

Anticholinergné účinky

Klozapín má anticholinergnú účinnosť, ktorá môže vyvolať nežiaduce účinky v celom organizme. Je potrebné starostlivo sledovať pacientov so **zväčšením prostaty a glaukómom s úzkym uhlom**. Pravdepodobne na základe svojich anticholinergných vlastností sa Leponex spájal s rôznym stupňom **zhoršenia črevnej peristaltiky**, ktoré bolo v rozmedzí **od zápchy až do obštrukcie čriev, nahromadením stolice, paralytickým ileom, megakolómom a intestinálnym infarktóm/ischémiou** (pozri časť 4.8). Zriedkavo boli tieto prípady smrteľné. Osobitnú starostlivosť je potrebné venovať pacientom, ktorí užívajú súbežne lieky spôsobujúce zápchu (najmä s anticholinergickými vlastnosťami, ako sú niektoré antipsychotiká, antidepresíva a antiparkinsoniká), ktorí majú v anamnéze ochorenia hrubého čreva alebo absolvovali operáciu dolnej časti brušnej dutiny, pretože by toto mohlo zhoršiť ich situáciu. Je nevyhnutné, aby sa zápcha rozpoznala a aktívne liečila.

Horúčka

Počas liečby Leponexom sa môže u pacientov vyskytnúť prechodné **zvýšenie teploty** nad 38°C, ktoré sa najčastejšie vyskytuje počas prvých 3 týždňov liečby. Táto horúčka je spravidla benígna. Príležitostne môže byť spojená so zvýšením alebo znížením počtu LKC. Pacientov s horúčkou je potrebné starostlivo sledovať, aby sa vylúčila možnosť infekcie alebo vzniku agranulocytózy. Pri vysokej horúčke sa musí vziať do úvahy možnosť **malígneho neuroleptického syndrómu (MNS)**. Ak sa potvrdí diagnóza MNS, liečba Leponexom má byť okamžite ukončená a je potrebné vykonať adekvátne lekárske opatrenia.

Pády

Leponex môže spôsobiť záchvaty, somnolenciu, posturálnu hypotenziu, motorickú a senzorickú nestabilitu, ktoré môžu viesť k pádom a následne k zlomeninám alebo iným zraneniam. U pacientov s ochoreniami, stavmi alebo liekmi, ktoré by mohli zhoršiť tieto účinky, zhodnoťte riziko pádu pri iniciovaní antipsychotickej liečby a hodnotenie opakujte u pacientov s dlhodobou antipsychoticou liečbou.

Osobitné populácie

Poruchy funkcie pečene

Pacienti so stabilnými, už v minulosti prítomnými ochoreniami pečene môžu dostávať Leponex, ale musí sa im pravidelne vyšetrovať funkcia pečene. Tieto testy je potrebné okamžite vykonať u pacientov, u ktorých počas liečby Leponexom vzniknú symptómy novej poruchy funkcie pečene, ako je nauzea, vracanie a/alebo anorexia. Ak je zvýšenie hodnôt klinicky významné alebo ak sa vyskytnú symptómy žltacky, liečba Leponexom sa musí prerušiť. Možno ju opäť začať (pozri časť 4.2, *Opakované začatie liečby*), až keď sú výsledky testov funkcie pečene normálne. V takýchto prípadoch sa má funkcia pečene po opätovnom podaní Leponexu dôsledne sledovať.

Poruchy funkcie obličiek

Pacientom s ľahkou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča začiatková dávka 12,5 mg (polovica 25 mg tablety) (pozri časť 4.2).

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku

Leponex tablety obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Pacienti vo veku 60 rokov a viac

Odporúča sa začať liečbu zvlášť nízkou dávkou (12,5 mg podaných raz v prvý deň) a obmedziť následné zvyšovania dávky na 25 mg/deň.

Do klinických štúdií s Leponexom nebol zaradený dostatočný počet 60-ročných a starších osôb, aby sa dalo stanoviť, či ich odpoveď na liečbu je iná ako u mladších osôb.

Ortostatická hypotenzia sa môže vyskytnúť počas liečby Leponexom a sú zriedkavé správy o tachykardii, ktorá môže pretrvávať u pacientov užívajúcich Leponex. Pacienti vo veku 60 rokov a viac, hlavne so zhoršenou funkciou srdca a ciev, môžu byť vnímavejší voči týmto účinkom.

Pacienti vo veku 60 rokov a viac môžu byť tiež zvlášť vnímaví voči anticholinérgným účinkom klozapínu, ako je retencia moču a zápcha.

Pacienti vo veku 60 rokov a viac so psychózou spojenou s demenciou

U pacientov vo veku 60 rokov a viac so psychózou spojenou s demenciou sa účinnosť a bezpečnosť klozapínu nesledovali. Observačné štúdie naznačujú, že u pacientov vo veku 60 rokov a viac so psychózou spojenou s demenciou liečených antipsychotikami je vyššie riziko úmrtia. V publikovanej literatúre k rizikovým faktorom, ktoré môžu predisponovať túto populáciu pacientov na zvýšené riziko úmrtia, keď sú liečení antipsychotikami, patrí útlm, prítomnosť ochorenia srdca (napr. srdcové arytmie) alebo pľúcnych ochorení (napr. pneumónia s aspiráciou alebo bez nej). U pacientov vo veku 60 rokov a viac s demenciou sa má Leponex používať opatrne.

Rebound, abstinenčné príznaky

Ak je nevyhnutné okamžité ukončenie liečby Leponexom (napr. pre leukopéniu), u pacienta je potrebné pozorne sledovať opakovanie príznakov psychózy a príznakov spojených s rebound cholinérgnou reakciou, napr. nadmerné potenie, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Predpokladané farmakodynamické interakcie, pri ktorých sa neodporúča súčasné podávanie

Lieky, o ktorých je známe, že môžu výrazne tlmieť funkciu kostnej drene, sa nemajú používať súčasne s Leponexom (pozri časť 4.4).

Rovnako ako u iných antipsychotík sa odporúča postupovať opatrne, ak sa Leponex predpisuje s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú interval QTc alebo spôsobujú nerovnováhu elektrolytov.

Zaznamenané farmakodynamické interakcie, pri ktorých sa odporúča obozretnosť

Zvláštna opatrnosť sa odporúča na začiatku liečby Leponexom u pacientov, ktorí užívajú (alebo nedávno užívali) benzodiazepín alebo akúkoľvek inú psychotropnú látku, pretože u týchto pacientov môže byť zvýšené riziko obehového kolapsu, ktorý sa v zriedkavých prípadoch môže prehĺbiť a viesť k zastaveniu srdca a/alebo dýchania.

Súčasné podávanie lítia alebo iných liekov pôsobiacich na CNS môže zvýšiť riziko vzniku malígneho neuroleptického syndrómu (MNS).

Zriedkavé, ale závažné správy sú o epileptických záchvatoch, vrátane vypuknutia epileptických záchvatov u pacientov, ktorí nemali epilepsiu, a zaznamenali sa ojedinelé prípady delíria, keď sa

Leponex podával súčasne s kyselinou valproovou. Tieto účinky sú možno dôsledkom farmakodynamickej interakcie, ktorej mechanizmus sa nestanovil.

Predpokladané farmakodynamické interakcie, pri ktorých sa odporúča obozretnosť

Klozapín môže zosilniť centrálné účinky alkoholu, inhibítorov MAO a liekov, ktoré tlmia CNS, napr. narkotík, antihistaminík a benzodiazepínov.

Pre možnosť aditívnych účinkov je nevyhnutná opatrnosť pri súčasnom podávaní liekov s anticholinérgnými alebo hypotenzívnymi účinkami, alebo liekov tlmiacich dýchanie.

Na základe svojich anti- α -adrenergných vlastností môže klozapín znížiť vazopresorický účinok noradrenalínu alebo iných látok s prevažne α -adrenergným účinkom a zvrátiť presorický účinok adrenalínu.

Farmakokinetické interakcie

Klozapín je substrátom mnohých izoenzýmov CYP 450, najmä 1A2 a 3A4. Riziko metabolických interakcií vyvolaných účinkom na jednotlivú izoformu sa tak minimalizuje. Napriek tomu je potrebná opatrnosť u pacientov, ktorí súčasne dostávajú iné látky, ktoré sú buď inhibítory, alebo induktory týchto enzýmov.

Klinicky významné interakcie sa doteraz nepozorovali s tricyklickými antidepresívami, fenotiazínmi a antiarytmikami typu Ic, o ktorých je známe, že sa viažu na cytochróm P450 2D6.

Zaznamenané farmakokinetické interakcie, pri ktorých sa odporúča obozretnosť

Súčasné podávanie látok, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy cytochrómu P450, môže znížiť hladiny klozapínu v plazme.

- K látkam, o ktorých je známe, že indukujú aktivitu 3A4 a pri ktorých sa zaznamenali interakcie s klozapínom, patria napr. karbamazepín, fenytoín a rifampicín.

Súčasné podávanie látok, o ktorých je známe, že inhibujú aktivitu izoenzýmov cytochrómu P450, môže zvýšiť hladiny klozapínu v plazme.

- K látkam, o ktorých je známe, že inhibujú aktivitu najvýznamnejších izoenzýmov podieľajúcich sa na metabolizme klozapínu a pri ktorých sa zaznamenali interakcie, patria napr. cimetidín, erytromycín, fluvoxamín, perazín, ciprofloxacín a perorálne kontraceptíva.
- Koncentrácia klozapínu v plazme sa zvýši pozitívom kofeínu a zníži sa takmer o 50 % po 5 dňoch bez kofeínu.
- Zvýšené koncentrácie klozapínu v plazme sa pozorovali aj u pacientov, ktorým sa liek podával v kombinácii so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), ako je paroxetín (1A2), sertralín, fluoxetín alebo citalopram.

Predpokladané farmakokinetické interakcie, pri ktorých sa odporúča obozretnosť

Súčasné podávanie látok, o ktorých je známe, že indukujú enzýmy cytochrómu P450, môže znížiť hladiny klozapínu v plazme.

- K známym induktorom 1A2 patria napr. omeprazol a tabakový dym. Pri náhlom ukončení fajčenia tabaku sa môže zvýšiť koncentrácia klozapínu v plazme, čo vyvolá zosilnenie nežiaducich účinkov.

Súčasné podávanie látok, o ktorých je známe, že inhibujú aktivitu izoenzýmov cytochrómu P450, môže zvýšiť hladiny klozapínu v plazme.

- Účinné inhibítory CYP3A, napr. azolové antimykotiká a inhibítory proteáz, prípadne tiež môžu zvýšiť koncentrácie klozapínu v plazme. Doteraz sa však nezaznamenali žiadne interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách nepreukázali zhoršenie fertility alebo poškodenie plodu klozapínom. Bezpečnosť použitia Leponexu u gravidných žien sa však nestanovila. Preto sa má Leponex v gravidite použiť len vtedy, keď očakávaný prínos liečby je jednoznačne väčší ako akékoľvek prípadné riziko.

Neteratogénne účinky

U novorodencov, ktorí boli exponovaní počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám, jestvuje po pôrode riziko extrapyramidálnych a/alebo abstinenčných symptómov. U takýchto novorodencov bola hlásená agitovanosť, hypertónia, hypotónia, triaška, ospalivosť, respiračná tieseň a poruchy v príjme potravy. Uvedené komplikácie sa líšili v závažnosti, v niektorých prípadoch symptómy odzneli samy, v iných prípadoch bol pre novorodencov potrebný presun na jednotku intenzívnej starostlivosti a predĺžená hospitalizácia.

Antipsychotiká, vrátane Leponexu, sa majú používať počas gravidity len vtedy, ak je možné riziko pre plod odôvodnené možným prínosom.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách naznačujú, že klozapín sa vylučuje do materského mlieka a má vplyv na dojčené mláďa. Matky, ktoré dostávajú Leponex, nemajú dojčiť.

Ženy v reprodukčnom veku a antikoncepcia

U niektorých pacientok liečených inými antipsychotikami ako Leponex sa môže vyskytnúť amenorea. Návrat normálnej menštruácie môže nastať ako následok zmeny liečby z iného antipsychotika na Leponex. U žien v reprodukčnom veku sa preto musia vykonať primerané opatrenia, ktoré zabránia otehotneniu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na schopnosť Leponexu vyvolať útlm a znižovať prah pre epileptické záchvaty sa má pacient najmä počas prvých týždňov liečby vyhýbať činnostiam, ako je vedenie vozidla alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky klozapínu sú väčšinou predvídateľné a sú založené na jeho farmakologických vlastnostiach, s výnimkou agranulocytózy (pozri časť 4.4).

Najzávažnejšie nežiaduce reakcie spojené s používaním klozapínu sú agranulocytóza, epileptické záchvaty, kardiovaskulárne účinky a horúčka (pozri časť 4.4). Najčastejšie nežiaduce účinky sú ospalosť/útlm, závraty, tachykardia, zápcha a hypersalivácia.

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že premenlivý počet pacientov liečených klozapínom (od 7,1 do 15,6 %) ukončil liečbu pre nežiaduce účinky, počítajúc len tie, ktoré možno odôvodniteľne pripísať klozapínu. Bežné účinky považované za príčinu ukončenia boli leukopénia, ospalosť, závraty (okrem vertiga) a psychotické poruchy.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na liek sú zoradeného podľa systému orgánových tried MedDRA. V rámci každého systému orgánových tried sú nežiaduce reakcie zoradené podľa kategórie frekvencie pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), vrátane ojedinelých

hlásení. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3 Odhad frekvencie nežiaducich reakcií objavujúcich sa počas liečby podľa spontánnych hlásení a správ z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Leukopénia/znížený počet LKC/neutropénia, eozinofília, leukocytóza
Menej časté	Agranulocytóza
Zriedkavé	Anémia
Veľmi zriedkavé	Trombocytopénia, trombocytémia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Zvýšenie hmotnosti
Zriedkavé	Diabetes, porucha glukózovej tolerancie, obezita
Veľmi zriedkavé	Hyperosmolárna kóma, ketoacidóza, závažná hyperglykémia, hypercholesterolémia, hypetriacylglycerolémia
Psychické poruchy	
Časté	Dyzartria
Menej časté	Dysfémia
Zriedkavé	Agitovanosť, nepokoj
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Ospalosť/útlm, závraty
Časté	Epileptické záchvaty/kŕče/myoklonické záškľby, extrapyramídové symptómy, akatázia, tremor, stuhnutosť, bolesť hlavy
Menej časté	Neuroleptický malígnny syndróm
Zriedkavé	Zmätenosť, delírium
Veľmi zriedkavé	Tardívna dyskinéza, obsedantno-kompulzívne symptómy
Neznáme	Cholínergny syndróm (po náhlom vysadení lieku)*, zmeny na EEG*, pleurotonus* (Pisa syndróm), syndróm nepokojných nôh*
Poruchy oka	
Časté	Neostré videnie
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Veľmi časté	Tachykardia
Časté	Zmeny EKG
Zriedkavé	Obehový kolaps, arytmie, myokarditída, perikarditída/perikardiálna efúzia
Veľmi zriedkavé	Kardiomyopatia, zástava srdca
Neznáme	Infarkt myokardu**;myokarditída**; bolesť na hrudi/angina pectoris*, fibrilácia predsiení*, palpitácie*, nedovieravosť mitrálnej chlopne spojená s kardiomyopatiou súvisiacou s klozapínom*
Poruchy ciev	
Časté	Synkopa, posturálna hypotenzia, hypertenzia
Zriedkavé	Trombembolizmus

Neznáme	Hypotenzia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Zriedkavé	Aspirácia prehĺtaného jedla, pneumónia a infekcia dolných dýchacích ciest, ktorá môže byť fatálna, syndróm spánkového apnoe*
Veľmi zriedkavé	Útlm/zastavenie dýchania
Neznáme	Pleurálny výpotok*, nazálna kongescia*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Zápcha, zvýšená salivácia
Časté	Nauzea, vracanie, anorexia, suchosť v ústach
Zriedkavé	Dysfágia
Veľmi zriedkavé	Obštrukcia čriev/paralytický ileus/hromadenie stolice, zväčšenie príušnej žľazy
Neznáme	Megakolón**, intestinálny infarkt/ischémia**, intestinálna nekróza**, intestinálna ulcerácia** a intestinálna perforácia**, hnačka*, bolesť v brušnej oblasti/pálenie záhy/dyspepsia*, kolitída*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Zvýšené pečeňové enzýmy
Zriedkavé	Pankreatitída, hepatitída, cholestatická žltacka
Veľmi zriedkavé	Fulminantná nekróza pečene
Neznáme	Steatóza pečene*, nekróza pečene*, hepatotoxicita*, fibróza pečene*, cirhóza pečene*, poruchy pečene vrátane príhod so život ohrožujúcimi následkami, ako poškodenie pečene (hepatálne, cholestatické a zmiešané), zlyhanie pečene, ktoré môže byť fatálne a transplantácia pečene*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi zriedkavé	Kožné reakcie
Neznáme	Poruchy pigmentácie*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Retencia moču, inkontinencia moču
Veľmi zriedkavé	Tubulointerstiálna nefritída
Neznáme	Zlyhanie obličiek*, nočné pomočovanie*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Veľmi zriedkavé	Priapizmus
Neznáme	Retrográdna ejakulácia*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Benígna hypertermia, poruchy potenia/regulácie teploty, horúčka, únava
Veľmi zriedkavé	Náhle nevysvetliteľné úmrtie
Neznáme	Polyserozitída*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zriedkavé	Zvýšenie CK

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Menej časté	Pády (spojené s klozapínom vyvolanými záchvatmi, somnolenciou, posturálnou hypotenziou, motorickou a senzorickou nestabilitou)*
Infekcie a nákazy	
Neznáme	Sepsa*
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Angioedém*, leukoklastická vaskulitída*, liekové vyrážky s eozinofíliou a systémovými symptómami (DRESS)*
Poruchy endokrinného systému	
Neznáme	Pseudofeochromocytóm*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Rabdomyolýza*, svalová slabosť*, svalové kŕče*, bolesť svalov*, systémový lupus erythematosus*

* Nežiaduce účinky lieku pochádzajúce zo sledovania po uvedení na trh prostredníctvom spontánnych hlásení a prípadov z literatúry.

** Tieto nežiaduce liekové reakcie boli niekedy fatálne.

Veľmi zriedkavo sa pozorovala ventrikulárna tachykardia, zastavenie srdca a predĺženie intervalu QT, ktoré môže byť spojené s *torsade de pointes*, hoci nie je zrejماً príčinná súvislosť s použitím tohto lieku.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípadoch akútneho úmyselného alebo náhodného predávkovania Leponexom, pokiaľ sú dostupné údaje o jeho následkoch, je doteraz úmrtnosť asi 12 %. Väčšina úmrtí súvisela so zlyhaním srdca alebo aspiračnou pneumóniou a vyskytla sa pri dávkach nad 2 000 mg. Sú správy o pacientoch, ktorí sa zotavili aj po dávke nad 10 000 mg. U niekoľkých dospelých osôb, najmä tých, ktorí predtým Leponex neužívali, však už požitie dávky 400 mg vyvolalo komatózne stavy ohrozujúce život a v jednom prípade aj smrť. U malých detí požitie 50 mg až 200 mg spôsobilo silný útlm alebo kómu, ktorá však nebola smrteľná.

Príznaky a prejavy

Ospalosť, letargia, areflexia, kóma, zmätenosť, halucinácie, agitovanosť, delírium, extrapyramídové symptómy, hyperreflexia, kŕče; zvýšené slinenie, mydriáza, neostre videnie, termolabilita; hypotenzia, kolaps, tachykardia, srdcové arytmie; aspiračná pneumónia, dyspnoe, útlm alebo zlyhanie dýchania.

Liečba

Pre Leponex neexistuje špecifické antidotum.

Výplach žalúdka a/alebo podanie aktívneho uhlia do 6 hodín od požitia Leponexu. (Peritoneálna dialýza a hemodialýza sú pravdepodobne neúčinné.) Symptomatická liečba s nepretržitým monitorovaním funkcie srdca, dýchania, elektrolytov a acidobázickej rovnováhy. Pri liečbe hypotenzie je potrebné sa vyhnúť použitiu adrenalínu, pretože môže dôjsť k zvráteniu jeho účinku.

Vzhľadom na možnosť oneskorených reakcií je potrebný dôsledný lekársky dohľad počas najmenej 5 dní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupia: Antipsychotiká, diazepíny, oxazepíny, tiazepíny a oxepíny
ATC kód: N05AH02

Mechanizmus účinku

Ukázalo sa, že Leponex je antipsychotický liek, ktorý sa líši od klasických antipsychotík. Vo farmakologických skúšaní liečivo nevyvoláva katalepsiu, ani netlmí stereotypné správanie vyvolané apomorfinom alebo amfetamínom. Má len slabú blokujúcu aktivitu na receptoroch dopamínu D₁, D₂, D₃ a D₅, je však vysoko účinný na receptoroch D₄, a navyše má aj silné anti- α -adrenergné, anticholinergné a antihistamínové účinky a tlmí reakciu prebúdzania. Ukázalo sa, že má aj antisérotonínerné vlastnosti.

Farmakodynamické účinky

Klinicky Leponex vyvoláva rýchle a výrazné upokojenie a má antipsychotické účinky u pacientov so schizofréniou rezistentnou voči iným antipsychotikám. Leponex v týchto prípadoch dokázal svoju účinnosť pri zmiernení pozitívnych aj negatívnych symptómov schizofrénie v krátkodobých aj dlhodobých skúšaní.

Leponex je jedinečný tým, že prakticky nevyvoláva významné extrapyramídové reakcie, ako je akútna dystónia a tardívna dyskineza. Navyše parkinsonické nežiaduce účinky a akatízia sú zriedkavé. Na rozdiel od klasických antipsychotík klozapín vyvoláva len malé alebo žiadne zvýšenie hladiny prolaktínu, takže nevznikajú nežiaduce účinky ako gynekomastia, amenorea, galaktorea a impotencia.

Možné závažné nežiaduce reakcie vyvolané liečbou Leponexom sú granulocytopenia a agranulocytóza, ktorých incidencia sa odhaduje na 3 % a 0,7 %. (pozri časť 4.4).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické skúšanie pri schizofréni rezistentnej voči liečbe

Klozapín štúdia č. 16

Účinnosť Leponexu sa hodnotila u pacientov hospitalizovaných so schizofréniou rezistentnou voči liečbe v randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom skúšaní s paralelným dizajnom porovnávajúcom klozapín oproti chlórpromazínu. Zahrnutí boli účastníci mužského aj ženského pohlavia, vo veku medzi 18 až 65 rokov, diagnostikovaní podľa kritérií Disease Statistical Manual (DSM)-II. Po vstupnom 14-dňovom období bolo 151 pacientov náhodne rozdelených do dvoch skupín s rozličnou liečbou (75 v skupine klozapínu a 76 v skupine chlórpromazínu).

Po vstupnom 14-dňovom období liečby placebom pacienti dostali individualizovanú dennú dávku klozapínu (150-900 mg) alebo chlórpromazínu (300 – 1800 mg). Dĺžka liečby bola 28 dní s možným predĺžením o ďalších 28 dní.

Medzi zaradenými účastníkmi bolo 92 mužov a 59 žien, medián veku bol 30 rokov, medián trvania ochorenia bol približne 2 mesiace. Účinnosť bola hodnotená meraním priemernej zmeny od východiskových hodnôt v stupnici Brief Psychiatric Rating (BPRS), v skóre podľa Clinical Global Impression (CGI) a podľa Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE-30).

BPRS: počas štúdie a v koncovom bode mali pacienti liečení klozapínom rýchlejší nástup účinku a preukázali významné zlepšenie v stupnici BPRS v porovnaní s pacientmi liečenými chlórpromazínom. Počas prvého týždňa bol klozapín štatisticky lepší oproti chlórpromazínu v dvoch hodnotených kritériách: pohybová retardácia (priemerná zmena o 0,67 pri klozapíne oproti 0,12 pri chlórpromazíne, $p < 0,05$) a emočná oploštenosť (priemerná zmena o 0,93 pri klozapíne oproti 0,34 pri chlórpromazíne, $p < 0,01$). Počas druhého týždňa sa pozorovalo pri klozapíne štatisticky významné zlepšenie pri emočnej závislosti (priemerná zmena o 1,48 pri klozapíne oproti 0,98 pri

chlórpromazíne, $p < 0,01$) a neobvyklom obsahu myšlienok (priemerná zmena o 2,06 pri klozapíne oproti 1,45 pri chlórpromazíne, $p < 0,05$). Počas tretieho týždňa bol klozapín štatisticky lepší v 7 z celkovo 18 kritérií stupnice BPRS. V koncovom bode preukázal klozapín štatisticky významné zlepšenie v každom hodnotenom kritériu, s rozdielmi pri 12 kritériách počas trvania štúdie. Počas štúdie boli iba 4 kritériá (somatické obavy, grandiózne delúzie, halucinačné správanie a dezorientácia), pri ktorých klozapín nebol aspoň raz štatisticky lepší.

BPRS a CGI: Od druhého týždňa až do konca celej štúdie sa preukázali významné zmeny v stupnici BPRS v prospech klozapínu. Test pre porovnanie účinnosti v koncovom bode preukázal klozapín ako významne lepší pre všetkých päť hodnotených faktorov (úzkosť/depresia (0,85 oproti 0,54; $p < 0,05$), anergia (1,15 oproti 0,72; $p < 0,001$), poruchy myslenia (1,80 oproti 1,28; $p < 0,01$), aktivizácia (1,34 oproti 0,89; $p < 0,01$) a hostilita/podozrievavosť (1,26 oproti 0,74; $p < 0,01$). V koncovom bode preukázal klozapín štatisticky významné zlepšenie v priemernej zmene celkového skóre (22,53 pre klozapín oproti 14,64 pre chlórpromazín, $p < 0,001$) a CGI (1,95 pre klozapín oproti 1,33 pre chlórpromazín, $p < 0,01$).

NOSIE: s výnimkou spoločenskej spôsobilosti sa pacienti liečení klozapínom správali podľa hodnotení sestier lepšie. Štatisticky významný rozdiel v prospech klozapínu sa preukázal pri zlepšení prejavov popudlivosti v treťom týždni (priemerná zmena o 6,28 pri klozapíne oproti 0,67 pri chlórpromazíne, $p < 0,01$) a vo štvrtom týždni (priemerná zmena o 6,84 pri klozapíne oproti 1,36 pri chlórpromazíne, $p < 0,05$). Pri väčšine faktorov (a najmä celkový prínos pre pacienta) bol pri klozapíne jasný dôkaz rýchleho nástupu liečebného prínosu, podporujúc tak výsledky z BPRS, hoci nebol pozorovaný štatisticky významný rozdiel. Výsledky v koncovom bode preukázali, že klozapín bol lepší ako chlórpromazín pre nasledujúce faktory NOSIE: spoločenský záujem (priemerná zmena o 4,14 pri klozapíne oproti 3,24 pri chlórpromazíne), osobná čistota (priemerná zmena o 3,19 pri klozapíne oproti 2,26 pri chlórpromazíne), popudlivosť (priemerná zmena o 3,04 pri klozapíne oproti 0,60 pri chlórpromazíne) a psychóza (priemerná zmena o 6,32 pri klozapíne oproti 4,24 pri chlórpromazíne), ako aj celkový prínos (priemerná zmena o 20,54 pri klozapíne oproti 16,66 pri chlórpromazíne).

Celkovo mal klozapín rýchlejší nástup účinku a jeho prevaha sa udržala alebo zlepšila počas trvania štúdie.

Klozapín štúdia č. 30

Účinnosť Leponexu sa hodnotila v randomizovanom, dvojito zaslepenom, multicentrickom skúšaní s paralelným usporiadaním, porovnávajúcom klozapín oproti chlórpromazínu s benzotropínom počas 6 týždňov. Skúmaná populácia zahŕňala 319 pacientov so schizofréniou rezistentnou voči liečbe, vo veku 18-60 rokov, ktorí spĺňali kritéria DSM-III pre schizofréniu, s dokumentovanou anamnézou rezistencie voči liečbe.

Vhodní pacienti boli náhodne rozdelení na liečbu samotným klozapínom (do dávky 900 mg/deň) alebo chlórpromazínom spolu s benzotropínom (do dávky chlórpromazínu 1800 mg/deň plus benzotropínu 6 mg/deň).

Účinnosť bola hodnotená stupnicou Brief Psychiatric Rating (BPRS), v skóre podľa Clinical Global Impression (CGI) a podľa Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE-30).

Na konci šiesteho týždňa bol klozapín významne lepší oproti chlórpromazínu vo všetkých pozitívnych, negatívnych a všeobecných príznakoch BPRS ($p < 0,001$) s výnimkou grandióznych delúzií a celkového skóre BPRS. Klozapín preukázal oproti chlórpromazínu významne lepšiu zmenu v stupnici CGI, začínajúc prvým týždňom ($p < 0,001$). Klozapín bol lepší ako chlórpromazín vo všetkých šiestich faktoroch NOSIE-30 a celkovom prínose, začínajúc v prvom alebo druhom týždni (hodnota p v rozsahu $p < 0,05$ až $0,001$). Klozapín bol štatisticky lepší pre nasledujúce faktory NOSIE: spoločenská spôsobilosť, spoločenský záujem a osobná čistota a celkový prínos ($p < 0,001$), ako aj popudlivosť a motorická retardácia ($p < 0,01$ resp. $p < 0,05$).

Preukázalo sa, že celkovo bol klozapín lepší nie len pre určitý aspekt alebo rozmer psychopatológie; klozapín preukázal široké spektrum terapeutických účinkov na všetky prejavy a príznaky psychózy.

Klinické skúšanie pri riziku opakovaného samovražedného správania

Skúšanie InterSept

Účinnosť klozapínu v znižovaní rizika opakovaného samovražedného správania bola hodnotená počas 24 mesiacov v skúšaní International Suicide Prevention Trial (InterSePT), ktoré bolo prospektívne, randomizované, otvorené, medzinárodné, paralelne usporiadané porovnanie klozapínu oproti olanzapínu u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou (DSM-IV), u ktorých bolo riziko opakovaného samovražedného správania.

Pacienti spĺňali jedno z nasledujúcich kritérií:

- Pokus o samovraždu v dobe posledných troch rokov pred vstupným vyšetrením.
- Hospitalizácia na zabránenie pokusu o samovraždu počas posledných troch rokov pred vstupným vyšetrením.
- Preukázané samovražedné myšlienky s depresívnymi prejavmi počas jedného týždňa pred vstupným vyšetrením.
- Preukázané mierne až vážne samovražedné myšlienky sprevádzané imperatívnymi halucináciami k sebaopškodeniu počas jedného týždňa pred vstupným vyšetrením.

Zaradení pacienti boli randomizovaní buď na liečbu klozapínom, alebo olanzapínom, približne v pomere 1:1. Dávkovanie bolo flexibilné, so začiatočnou dávkou klozapínu 12,5 mg dvakrát denne, titrovanou až do rozmedzia 200-900 mg/deň. Pacienti liečení olanzapínom dostali začiatočnú dávku 5 mg denne, dávka sa titrovala až do rozmedzia 5-20 mg/deň.

Primárnym merateľom účinnosti bol (1) čas do závažného pokusu o samovraždu, vrátane vykonanej samovraždy, (2) hospitalizácia kvôli bezprostrednému riziku samovraždy (vrátane zvýšeného dozoru pred samovraždou u už hospitalizovaných pacientov), alebo (3) zhoršenie závažnosti samovražedných sklonov od východiskovej hodnoty, zaznamenaných ako „veľké zhoršenie“ alebo „veľmi veľké zhoršenie“ podľa škály „Clinical Global Impression of Severity of Suicidality as assessed by the Blinded Psychiatrist (CGI-SS-BP)“.

Sekundárne ukazovatele účinnosti:

- Vyhodnotenie počtu primárnych ukazovateľov účinnosti u pacientov liečených klozapínom v porovnaní s pacientmi liečenými olanzapínom.
- Porovnanie rizika samovraždy u schizofrénnych pacientov liečených klozapínom oproti pacientom liečeným olanzapínom, hodnotené podľa percentuálneho podielu pacientov, ktorí vykonali samovraždu, významne sa pokúsili o samovraždu a boli hospitalizovaní kvôli bezprostrednému riziku samovraždy.
- Vyhodnotenie počtu záchranných zásahov na zabránenie pokusu o samovraždu u pacientov liečených klozapínom v porovnaní s pacientmi liečenými olanzapínom.
- Porovnanie intenzity samovražedných predstáv medzi pacientmi liečenými klozapínom oproti pacientom liečeným olanzapínom, hodnotenej podľa zmien v škále InterSePT Scale for Suicidal Thinking (ISST-BP) oproti východiskovej hodnote a podľa škály CGI-SS-BP (7 a 5 bodová škála).

Celkovo bolo do štúdie randomizovaných 980 pacientov a 956 dostalo skúšanú liečbu. Priemerný vek pacientov vstupujúcich do štúdie bol 37 rokov (rozsah 18-69). Väčšina pacientov boli belosi (71 %), 15 % bolo černochoch, 1 % bolo Ázijcov a 13 % bolo klasifikovaných ako príslušníci inej rasy.

Pre primárny ukazovateľ účinnosti preukázal klozapín oproti olanzapínu štatisticky významný celkový účinok liečby ($p=0,0309$). Kontrola zložiek naznačuje, že účinok liečby na udalosť typu 1 bol štatisticky významne lepší pri klozapíne ($p=0,0316$) s pomerom rizika (HR) 0,76 (95 % intervaly spoľahlivosti (IS): 0,58; 0,98). Podobne aj účinok liečby na udalosť typu 2 bol štatisticky významne lepší pri klozapíne ($p=0,0388$) s pomerom rizika (HR) 0,78 (95 % IS: 0,61; 0,99), vid' tabuľka 5.

Tabuľka 5 Primárna analýza: analýza mnohopočetných udalostí pre čas do prvého výskytu udalosti typu 1 a 2 (populácia so zámerom liečby - ITT)

Udalosť typu ¹	Koeficient účinku liečby (Beta ²) (SCH)	Hodnota p	Pomer rizika ²	95 % IS pre pomer rizika
Typ 1	-0,280 (0,130)	0,0316	0,76	0,58; 0,98

Udalosť typu ¹	Koeficient účinku liečby (Beta ²) (SCH)	Hodnota p	Pomer rizika ²	95 % IS pre pomer rizika
Typ 2	-0,250 (0,121)	0,0388	0,78	0,61; 0,99
Kombinovaná	-0,265 (0,123)	0,0309	--	--

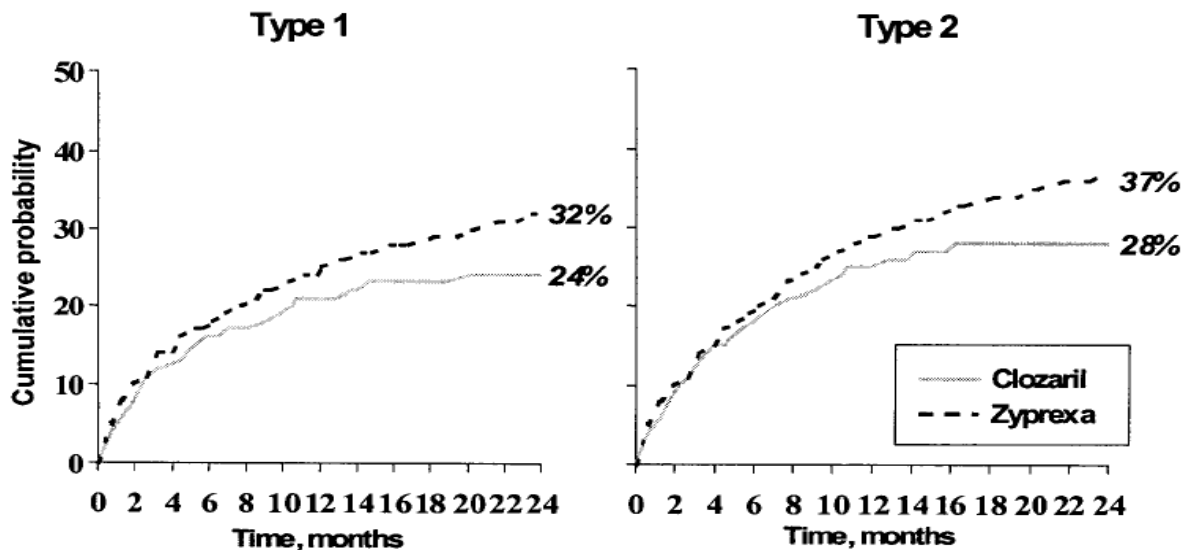
¹Udalosť typu 1 = závažný pokus o samovraždu alebo hospitalizácia kvôli bezprostrednému riziku samovraždy (vrátane zvýšeného dozoru), potvrdené podľa SMB.
 Udalosť typu 2 = zhoršenie závažnosti samovražedných sklonov podľa zmeny v 7-bodovej škále CGI-SS-BP o skóre 6 alebo 7, alebo zhoršenie závažnosti samovražedných sklonov na základe udalostí typu 1.

²Pomer rizika < 1 a beta < 0 vyjadrujú, že klozapín je lepší ako olanzapín.

Pravdepodobnosť (smerodajná chyba, SCH) výskytu udalosti typu 1 bola vyššia pri pacientoch liečených olanzapínom, než u pacientov liečených klozapínom počas všetkých patientskych návštev. Po 104. týždni preukázala skupina liečená klozapínom výrazne nižšiu pravdepodobnosť výskytu udalostí v porovnaní so skupinou olanzapínu (24 % pre klozapín oproti 32 % pre olanzapín; 95 % IS rozdielu: 2 %, 14 %), [pozri obrázok 1].

Podobne pravdepodobnosť (smerodajná chyba, SCH) výskytu udalosti typu 2 bola vyššia pri pacientoch liečených olanzapínom, než u pacientov liečených klozapínom počas všetkých patientskych návštev. Po 104. týždni preukázala skupina liečená klozapínom výrazne nižšiu pravdepodobnosť výskytu udalostí v porovnaní so skupinou olanzapínu (28 % pre klozapín oproti 37 % pre olanzapín; 95 % IS rozdielu: 2 %, 15 %), [pozri obrázok 1].

Obrázok 1 Odhad kumulovanej pravdepodobnosti udalostí typu 1 alebo typu 2 podľa Kaplan-Meiera



Klozapín v porovnaní s olanzapínom znížil riziko samovraždy (hodnotené na základe samovražedných pokusov a hospitalizácie na zabránenie samovraždy) o 24 % počas 2-ročného obdobia. Tento prínos podporilo zníženie celkového počtu udalostí a zaznamenaných zásahov na zabránenie samovraždy, vrátane podania antidepresív a anxiolytík ako súbežnej liečby.

Klinické skúšanie pri psychóze v priebehu Parkinsonovej choroby

Pre porovnanie účinnosti klozapínu oproti placebo v liečbe psychózy v priebehu Parkinsonovej choroby (liečbou vyvolaná psychóza rezistentná voči zvyčajnému terapeutickému postupu) a v účinku na motorické funkcie u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa vykonalo randomizované, dvojito zaslepené, paralelne usporiadané, multicentrické skúšanie zahŕňajúce 4-týždňovú zaslepenú liečbu a následnú 12-týždňovú otvorenú liečbu.

Do štúdie bolo zaradených 60 účastníkov oboch pohlaví (32 dostalo klozapín, 28 dostalo placebo), ktorí spĺňali diagnostické kritéria idiopatickej Parkinsonovej choroby (minimálne dve hlavné kritéria, t.j. tremor, rigidita, akinéza a odpoveď na levodopu), Hoehn a Yahr skóre ≥ 2 a nasledujúce kritéria psychózy vyvolanej antiparkinsonikami:

- Psychotické príznaky počas aspoň 2 týždňov a nutnosť liečby (skóre ≥ 4 pre položky P1 alebo P3 podľa škály Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)
- Skóre ≥ 20 podľa škály Mini Mental Scale (MMS)
- Bez zlepšenia psychotických symptómov alebo neakceptovateľné zhoršenie motorických funkcií v priebehu jedného týždňa napriek zvyčajným terapeutickým postupom
- Skóre ≥ 4 podľa škály Clinical Global Impression Scale of Severity (CGI-S)

Pacienti dostali buď klozapín, alebo placebo počas 4 týždňov, začínajúc titračnou fázou po dobu 10 dní do maximálnej dávky 50 mg (perióda 2). Všetci pacienti, ktorí ukončili 2. periódu, dostali klozapín (v otvorenom režime) počas 12 týždňov s flexibilným dávkovaním do výšky 150 mg/deň (perióda 3). Počas kontrolnej patientskej návštevy o 3 týždne neskôr sa urobil pokus o ukončenie liečby klozapínom (počas jedného týždňa) (perióda 4).

Účinnosť sa primárne hodnotila na základe zmeny oproti východiskovej hodnote v škále CGI-S na konci 2. periódy. Sekundárne premenné pre účinnosť zahŕňali zmenu oproti východiskovej hodnote v pozitívnom subskóre PANSS na konci 2. periódy. Anamnéza ochorenia, vstupné psychiatrické a neurologické vyšetrenie preukázali iba malé rozdiely medzi oboma skupinami liečby.

Na základe analýzy ITT (N=60) bola priemerná zmena na konci 2. periódy v skóre CGI-S výrazne väčšia v skupine klozapínu než v skupine placebo (-1,8 oproti -0,6; $p=0,001$). V skupine klozapínu sa dosiahlo výrazné zlepšenie v skóre CGI-S už počas prvého týždňa a pretrvalo kontinuálne aj počas celej druhej periódy [pozri tabuľku 6].

Tabuľka 6 Zmeny v skóre CGI-S oproti východiskovej hodnote, ITT populácia (2. perióda)

Deň hodnotenia	Leponex	Placebo	Hodnota p*
D7	-0,7 \pm 1,06 (n=31)	-0,1 \pm 0,66 (n=28)	0,0058
D14	-1,2 \pm 1,08 (n=29)	-0,6 \pm 1,22 (n=27)	0,0506
D21	-1,6 \pm 1,31 (n=27)	-1,0 \pm 1,28 (n=20)	0,099
D28	-2,0 \pm 1,36 (n=27)	-0,8 \pm 1,06 (n=20)	0,002
Koniec 2. periódy	-1,8 \pm 1,48 (n=32)	-0,6 \pm 1,10 (n=28)	0,0010

Na konci 2. periódy bola priemerná zmena v pozitívnom subskóre PANSS výrazne väčšia v skupine klozapínu než v skupine placebo. Výrazné zlepšenie v pozitívnom subskóre PANSS sa dosiahlo počas prvého týždňa a pretrvalo kontinuálne v každom čase. Zníženie skóre pre všetky jednotlivé položky bolo výrazné na konci 2. periódy [pozri tabuľku 7].

Tabuľka 7 Zmeny v pozitívnom subskóre PANSS oproti východiskovej hodnote, ITT populácia (2. perióda)

Deň hodnotenia	Leponex	Placebo	Hodnota p*
D7	-3,0 \pm 3,69 (n=31)	-0,3 \pm 1,58 (n=28)	0,0007
D14	-4,3 \pm 3,72 (n=29)	-1,0 \pm 1,76 (n=27)	0,0001
D21	-5,7 \pm 3,50 (n=27)	-1,3 \pm 3,51 (n=20)	0,0001
D28	-6,4 \pm 3,27 (n=27)	-1,1 \pm 3,09 (n=20)	0,0001
Koniec 2. periódy	-5,6 \pm 3,89 (n=32)	-0,8 \pm 2,76 (n=28)	0,0001

*hodnoty p založené na t-teste

Pacienti liečení klozapínom počas 2. periódy dosahovali zlepšenie v oboch skóre aj počas 3. periódy. Zlepšenie bolo mierne zvýšené počas predĺženého podávania na konci 3. periódy pre oba ukazovatele účinnosti, CGI-S (priemerná zmena pre klozapín -2,5 oproti -1,8 pre placebo) a PANSS (priemerná zmena pre klozapín -7,7 oproti -4,8 pre placebo).

Táto štúdia preukázala účinnosť klozapínu pri zmiernení psychotických symptómov u pacientov s Parkinsonovou chorobou. V porovnaní s placebom dosiahli pacienti liečení klozapínom výrazne väčšie zlepšenie pri CGI a PANSS. Výrazné rozdiely sa pozorovali už v prvom týždni. Zmiernenie psychózy, ku ktorému došlo bez zhoršenia Parkinsonovej choroby, pretrvalo pri klozapíne aj počas otvorenej fázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia perorálne podaného klozapínu je 90 % až 95 %, pričom jedlo neovplyvňuje ani rýchlosť, ani rozsah absorpcie.

Klozapín sa stredne silno metabolizuje pri prvom prechode pečeňou, dôsledkom čoho je absolútna biologická dostupnosť 50 % až 60 %.

Distribúcia

V rovnovážnom stave pri podávaní dvakrát denne sa maximálne koncentrácie v krvi dosiahnu priemerne za 2,1 hodiny (rozmedzie: 0,4 až 4,2 hodiny) a distribučný objem je 1,6 l/kg. Na bielkoviny plazmy sa viaže približne 95 % klozapínu.

Biotransformácia/metabolizmus

Klozapín sa pred vylúčením takmer úplne metabolizuje CYP1A2 a 3A4 a do určitej miery CYP2C19 a 2D6. Z hlavných metabolitov sa zistila aktivita len u demetylovaného metabolitu. Jeho farmakologické účinky sa podobajú účinkom klozapínu, sú však podstatne slabšie a trvajú kratšie.

Eliminácia

Jeho eliminácia je dvojfázová, s priemerným konečným polčasom 12 hodín (rozmedzie: 6 až 26 hodín). Po jednorazových podaniach dávky 75 mg bol priemerný konečný polčas 7,9 hodiny; predĺžil sa na 14,2 hodiny, keď sa dosiahli podmienky rovnovážneho stavu podávaním denných dávok 75 mg počas najmenej 7 dní.

Len stopové množstvá nezmeneného liečiva sa nájdu v moči a stolici, približne 50 % podanej dávky sa vylúči ako metabolity močom a 30 % stolicou.

Linearita/nelinearita

Zvýšenie dávky z 37,5 mg na 75 mg a 150 mg podávaných dvakrát denne malo počas rovnovážneho stavu za následok zväčšenie plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC), ako aj zvýšenie maximálnych a minimálnych koncentrácií v plazme, lineárne úmerné dávke.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí (reprodukčnú toxicitu pozri v časti 4.6).

Mutagenita

Klozapín a/alebo jeho metabolity nemali genotoxický potenciál, keď sa skúmala ich schopnosť indukovať génové mutácie, chromozómové aberácie a primárne poškodenie DNK v celom rade testov mutagenity *in vitro*. Rovnako sa nepozorovala žiadna genotoxická aktivita *in vivo* (mikronukleový test v bunkách kostnej drene myši).

Karcinogenita

U potkanov Sprague-Dawley, ktorým sa podával klozapín s potravou počas 2 rokov, sa pri maximálnej znášanej dávke 35 mg/kg denne nezistil žiadny karcinogénny potenciál. Podobne sa nedokázali tumorogénne účinky pri perorálnom podávaní myšiam Charles River v dvoch štúdiách trvajúcich 1,5 roka. V prvej štúdiu sa samcom podávali denne perorálne dávky do 64 mg/kg a

samiciam do 75 mg/kg. V druhej štúdií bolo podávaných najviac 61 mg/kg liečiva denne u oboch pohlaví.

Reprodukčná toxicita

Embryotoxický alebo teratogénny potenciál klozapínu sa nezistil u potkanov a králikov pri denných perorálnych dávkach do 40 mg/kg. U samcov potkana, ktorým sa klozapín podával v rovnakých dávkach 70 dní pred párením, sa fertilita nezmenila.

U samíc potkana perorálne podávanie klozapínu pred párením nemalo nepriaznivý vplyv na fertilitu, ako aj pre- a postnatálny vývoj potomstva (dávkou do 40 mg/kg). Ak sa potkanom podával klozapín v rovnakých dávkach v pokročilej gravidite a počas laktácie, podiel prežívajúcich mláďat dojčiacich samíc sa znížil a mláďatá boli hyperaktívne. Žiadny účinok na vývoj mláďat však nepretrvával po ich odstavení.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearan horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý
povidón
mastenec
kukuričný škrob
monohydrát laktózy

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Žiadne zvláštne požiadavky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/PVC/PVDC blister

50 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2019/00655-ZME
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01999-Z1B
Schválený text k rozhodnutiu o prevode, ev. č.: 2022/04501-TR, 2022/04502-TR

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Leponex 25 mg: 68/0116/73-CS
Leponex 100 mg: 68/0350/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1973
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júla 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022