

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leponex może powodować agranulocytozę. Zastosowanie leku należy ograniczyć do pacjentów:

- ze schizofrenią, którzy nie odpowiadają na leczenie lub leczenie lekami przeciwpsychotycznymi jest źle tolerowane, lub pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona w przypadku, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1);
- u których liczba leukocytów krwi w momencie rozpoczęcia leczenia jest prawidłowa (liczba białych krwinek we krwi  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) i ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) oraz
- u których można dokonywać regularnych oznaczeń liczby białych krwinek we krwi (WBC, ang. *white blood cell*) i całkowitej liczby neutrofilii (ANC, ang. *absolute neutrophil counts*) według następującego schematu: co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w dalszym okresie, przez cały czas trwania leczenia. Monitorowanie WBC i ANC należy kontynuować przez cały czas leczenia i przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Leponex (patrz punkt 4.4).

Lekarze przepisujący Leponex muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. W czasie każdej wizyty niezbędne jest przypomnienie pacjentom przyjmującym Leponex o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem w przypadku stwierdzenia u siebie początkowych objawów jakiegokolwiek infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię (patrz punkt 4.4).

Leponex należy wydawać pacjentom pod ścisłą kontrolą medyczną, zgodnie z oficjalnymi zaleceniami (patrz punkt 4.4).

### Zapalenie mięśnia sercowego

Stosowanie klozapiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zapalenia mięśnia sercowego, które w rzadkich przypadkach prowadzi do zgonu pacjenta. Ryzyko zapalenia mięśnia sercowego jest największe w pierwszych 2 miesiącach leczenia. Rzadko zgłaszano również śmiertelne przypadki kardiomiopatii (patrz punkt 4.4).

Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w stanie spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego (patrz punkt 4.4).

W razie podejrzenia zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Leponex, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przyjmować klozapiny (patrz punkty 4.3 i 4.4).

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leponex 25 mg tabletki

Leponex 100 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera odpowiednio 25 mg lub 100 mg klozapiny (*Clozapinum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera także odpowiednio 48,0 mg lub 192,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę

25 mg:

Żółte, okrągłe, płaskie tabletkę o ściętych krawędziach z napisem „L/O” i rowkiem dzielącym po jednej stronie i napisem „CLOZ” po drugiej stronie.

100 mg:

Żółte, okrągłe, płaskie tabletkę o ściętych krawędziach z napisem „Z/A” i rowkiem dzielącym po jednej stronie i napisem „CLOZ” po drugiej stronie.

Tabletkę można dzielić na połowy.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Schizofrenia oporna na leczenie

Leponex jest wskazany w leczeniu pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie oraz pacjentów ze schizofrenią, u których występują ciężkie, niepoddające się leczeniu neurologiczne działania niepożądane po zastosowaniu innych środków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Oporność na leczenie jest definiowana jako brak zadowalającej poprawy klinicznej, mimo stosowania właściwych dawek, przez odpowiedni okres, przynajmniej dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, w tym atypowych leków przeciwpsychotycznych.

#### Psychoza w przebiegu choroby Parkinsona

Leponex jest również wskazany w zaburzeniach psychotycznych występujących w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach, kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dawkę należy dostosować indywidualnie. W każdym przypadku należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę leku. Są dostępne różne dawki produktu leczniczego Leponex. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia niedociśnienia, napadów padaczkowych i uspokojenia polekowego konieczne jest zachowanie ostrożności podczas zwiększania dawki oraz stosowanie schematów dawkowania dawkami podzielonymi.

Stosowanie produktu leczniczego Leponex można rozpoczynać tylko u tych pacjentów, u których  $WBC \geq 3500/mm^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ), a liczba ANC  $\geq 2000/mm^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) - według standardowych norm.

Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują produkty lecznicze wykazujące farmakodynamiczne i farmakokinetyczne interakcje z produktem leczniczym Leponex, takie jak benzodiazepiny lub selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (patrz punkt 4.5).

#### Zamiana leczenia innymi lekami przeciwpsychotycznymi na leczenie produktem leczniczym Leponex

Zasadniczo nie zaleca się podawania produktu leczniczego Leponex w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Jeśli istnieje potrzeba podania produktu leczniczego Leponex pacjentom przyjmującym doustne leki przeciwpsychotyczne, zaleca się, by najpierw przerwać leczenie tymi lekami poprzez stopniowe zmniejszanie dawek.

Zaleca się następujące dawkowanie:

#### Leczenie pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie

##### *Rozpoczęcie leczenia*

12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie leczenia, a następnie 25 mg raz lub dwa razy na dobę w drugiej dobie. W przypadku dobrej tolerancji leku, dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 25 mg do 50 mg tak, by uzyskać docelowo dawkę do 300 mg na dobę w ciągu 2 do 3 tygodni. Następnie w razie potrzeby, dawkę dobową można dalej zwiększać o 50 mg do 100 mg w odstępach 3 do 4 dni lub najlepiej, co tydzień.

##### *Zakres dawek terapeutycznych*

U większości pacjentów należy spodziewać się, że działanie przeciwpsychotyczne wystąpi po podaniu dawek 200 mg do 450 mg na dobę, w dawkach podzielonych. Całkowitą dawkę dobową można dzielić na nierówne części, przy czym dawkę większą należy podawać wieczorem przed snem.

##### *Dawka maksymalna*

U niektórych pacjentów w celu uzyskania pełnej korzyści klinicznej może zająć potrzeba podania większych dawek. W takich przypadkach możliwe jest zwiększanie dawki (nie więcej niż o 100 mg jednorazowo) do uzyskania dawki dobowej do 900 mg. Należy jednak pamiętać o ryzyku wystąpienia działań niepożądanych (zwłaszcza napadów drgawkowych), obserwowanych po dawkach większych niż 450 mg na dobę.

##### *Dawka podtrzymująca*

Po uzyskaniu optymalnego efektu terapeutycznego u wielu pacjentów można prowadzić skuteczne leczenie podtrzymujące mniejszymi dawkami. Dlatego zaleca się ostrożne stopniowe zmniejszanie dawki. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy. Jeśli dawka dobową nie jest większa niż 200 mg, lek można podawać raz na dobę, wieczorem.

##### *Zakończenie leczenia*

Przed planowanym zakończeniem leczenia produktem leczniczym Leponex, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki w okresie 1 do 2 tygodni. W razie konieczności nagłego przerwania leczenia, należy uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia działań związanych z przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

##### *Wznowienie leczenia*

Jeśli od czasu przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Leponex upłynęło więcej niż 2 dni, leczenie należy wznowić podając dawkę 12,5 mg raz lub dwa razy na dobę w pierwszej dobie. Jeśli dawka ta będzie dobrze tolerowana, możliwe jest szybsze niż jest to zalecane u pacjentów przyjmujących Leponex po raz pierwszy, zwiększanie dawki do uzyskania poziomu terapeutycznego. Jednakże u pacjentów, u których w początkowej fazie leczenia obserwowano zatrzymanie czynności serca lub czynności oddechowej (patrz punkt 4.4), jednak udało się u tych pacjentów ustalić dawkę terapeutyczną, ponowne zwiększanie dawki należy prowadzić z zachowaniem wyjątkowej ostrożności.

### Zaburzenia psychiatryczne w przebiegu choroby Parkinsona, w przypadkach kiedy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne

#### *Rozpoczynanie leczenia*

Dawka początkowa nie może być większa niż 12,5 mg na dobę, podawana wieczorem. Dawkę dobową można następnie powoli zwiększać o 12,5 mg, najwyżej dwukrotnie w ciągu tygodnia, aby uzyskać docelowo dawkę 50 mg w ciągu 2 tygodni. Najlepiej jest podawać całkowitą dawkę dobową raz na dobę, wieczorem.

#### *Zakres dawek terapeutycznych*

Dawka podtrzymująca to zwykle 25 mg do 37,5 mg na dobę. Jeśli po leczeniu dawką 50 mg przez co najmniej tydzień nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, dawkę należy zwiększać o 12,5 mg na tydzień zachowując ostrożność.

#### *Dawka maksymalna*

Dawkę większą niż 50 mg na dobę należy stosować tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna dawka nie może być większa niż 100 mg na dobę.

Zwiększanie dawki należy ograniczyć lub przelożyć w czasie, jeśli wystąpią: niedociśnienie ortostatyczne, nadmierna sedacja czy stan splątania. W czasie pierwszych tygodni leczenia należy kontrolować ciśnienie krwi.

#### *Dawka podtrzymująca*

Jeśli nastąpi całkowite ustąpienie objawów psychiatrycznych przez co najmniej 2 tygodnie, możliwe jest zwiększenie dawki leków stosowanych w chorobie Parkinsona, jeśli jest to wskazane ze względu na czynność ruchową. Jeśli w takim przypadku nastąpi nawrót objawów psychiatrycznych, można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Leponex o 12,5 mg na tydzień do dawki maksymalnej 100 mg, podawanej raz lub w dwóch podzielonych dawkach na dobę (patrz powyżej).

#### *Zakończenie leczenia*

Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki o 12,5 mg w czasie przynajmniej jednego tygodnia (najlepiej dwóch).

W przypadku wystąpienia neutropenii czy agranulocytozy (patrz punkt 4.4), należy natychmiast przerwać leczenie. W takim przypadku niezbędna jest ostrożność i kontrola psychiatryczna, ponieważ objawy mogą szybko powrócić.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powinni stosować produkt leczniczy Leponex z zachowaniem ostrożności przy regularnym monitorowaniu prób czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.4).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań z udziałem dzieci i młodzieży. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Leponex u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat nie zostały jeszcze ustalone. Leku nie należy stosować w tej grupie wiekowej do czasu uzyskania dalszych danych.

#### *Pacjenci w wieku 60 lat i starsi*

Należy rozpoczynać leczenie od szczególnie małych dawek (12,5 mg podane jednorazowo w pierwszej dobie leczenia), a następnie zwiększać dawkę nie więcej niż o 25 mg na dobę.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Leponex jest podawany doustnie.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na klozapinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów, u których nie ma możliwości wykonywania regularnych badań krwi.
- Wywołana przez czynniki toksyczne lub przez reakcję idiosynkrazji granulocytopenia/agranulocytoza w wywiadzie (z wyjątkiem granulocytopenii/agranulocytozy związanej z wcześniej prowadzoną chemioterapią).
- Agranulocytoza wywołana stosowaniem produktu leczniczego Leponex w wywiadzie.
- Leczenia produktem leczniczym Leponex nie należy rozpoczynać u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje, o których wiadomo, że wiążą się ze znacznym ryzykiem agranulocytozy; należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych w postaci depot.
- Upośledzenie czynności szpiku kostnego.
- Niekontrolowana padaczka.
- Psychozy alkoholowe lub inne psychozy wywołane przez czynniki toksyczne, zatrucie lekami, stany śpiączki.
- Zapaść krążeniowa i (lub) zahamowanie czynności OUN niezależnie od przyczyny.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub serca (np. zapalenie mięśnia sercowego).
- Czynna choroba wątroby, związana z występowaniem nudności, jadłowstrętu lub żółtaczką; postępująca choroba wątroby, niewydolność wątroby.
- Porażenna niedrożność jelit.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Agranulocytoza

Leponex może powodować agranulocytozę. Częstość występowania agranulocytozy oraz śmiertelność wśród pacjentów z agranulocytozą znacznie zmniejszyła się od czasu wprowadzenia monitorowania liczby białych krwinek (WBC, ang. *white blood cell*) oraz całkowitej liczby neutrofilii (ANC, ang. *absolute neutrophil count*). Dlatego konieczne jest zachowanie podanych niżej środków ostrożności, które należy wprowadzać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Ze względu na ryzyko związane z zastosowaniem produktu leczniczego Leponex, podawanie leku należy ograniczyć do pacjentów, u których wskazana jest klozapina, jak to zostało opisane w punkcie 4.1 oraz:

- u pacjentów, u których na początku leczenia liczba leukocytów jest prawidłowa (liczba  $WBC \geq 3500/mm^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) i  $ANC \geq 2000/mm^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )) oraz
- u pacjentów, u których można dokonywać regularnych pomiarów liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofilii (ANC) we krwi, co tydzień w pierwszych 18 tygodniach leczenia i co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie. Monitorowanie liczby WBC i ANC należy prowadzić przez cały czas trwania leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Leponex.

Przed rozpoczęciem leczenia klozapiną u pacjentów należy wykonać badanie krwi oraz zebrać wywiad i przeprowadzić badanie przedmiotowe. Pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub nieprawidłowymi wynikami badań serca w badaniu przedmiotowym należy skierować do specjalisty w celu wykonania dalszych badań, w tym np. EKG, a lek można podać tylko wówczas, gdy przewidywane korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.3). Lekarz prowadzący powinien rozważyć możliwość wykonania EKG przed rozpoczęciem leczenia.

Lekarze przepisujący Leponex muszą ściśle przestrzegać zaleceń dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarze powinni upewnić się, jeśli to możliwe, że u pacjenta wcześniej nie występowały hematologiczne działania niepożądane po klozapinie, które spowodowały konieczność

przerwania leczenia. Nie należy wydawać recept na lek na okres dłuższy niż czas pomiędzy kolejnymi badaniami krwi.

Jeśli wartość WBC będzie mniejsza niż  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) lub wartość ANC będzie mniejsza niż  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) w jakimkolwiek momencie leczenia produktem leczniczym Leponex, konieczne jest natychmiastowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Leponex. Pacjenci, u których leczenie produktem leczniczym Leponex przerwano z powodu zmniejszenia wartości WBC lub ANC, nie powinni ponownie przyjmować leku.

Podczas każdej wizyty lekarskiej konieczne jest przypomnienie pacjentowi przyjmującemu Leponex o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia początkowych objawów infekcji. Należy zwrócić szczególną uwagę na dolegliwości grypopodobne, takie jak gorączka lub ból gardła oraz na inne objawy zakażenia, które mogą wskazywać na neutropenię. Należy poinformować pacjentów i ich opiekunów, że w razie stwierdzenia tych objawów, powinni oni natychmiast zgłosić się na badanie krwi. Lekarzom przepisującym Leponex zaleca się przechowywanie wszystkich wyników morfologii krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu leku tym pacjentom.

Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami czynności szpiku kostnego w wywiadzie mogą przyjmować Leponex wyłącznie wtedy, kiedy korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci ci powinni być skonsultowani przez hematologa.

Leczenie produktem leczniczym Leponex należy szczególnie ostrożnie rozpoczynać u pacjentów z małą liczbą krwinek białych, wynikającą z łagodnej neutropenii uwarunkowanej etnicznie. Leczenie należy rozpoczynać po uprzedniej konsultacji z hematologiem.

#### Monitorowanie liczby białych krwinek (WBC) i całkowitej liczby neutrofilii (ANC)

W okresie 10 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Leponex należy określić liczbę i wzór odsetkowy leukocytów, aby upewnić się, że lek zostanie przepisany wyłącznie pacjentom z prawidłowymi wartościami leukocytów i ANC [WBC  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) i ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )]. Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Leponex, należy dokonać rutynowej kontroli liczby leukocytów oraz całkowitej liczby neutrofilii, a następnie kontrolować te wartości w odstępach tygodniowych przez pierwsze 18 tygodni oraz co najmniej raz na 4 tygodnie w późniejszym okresie.

Monitorowanie należy prowadzić przez cały okres leczenia oraz przez 4 tygodnie po całkowitym jego zakończeniu lub po przywróceniu hematologicznie prawidłowych wyników (patrz „Małe wartości WBC i ANC” poniżej). Podczas każdej konsultacji lekarskiej należy przypomnieć pacjentowi przyjmującemu Leponex o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem prowadzącym w razie stwierdzenia wszelkich objawów infekcji, gorączki, bólu gardła lub innych objawów grypopodobnych. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych infekcji, należy natychmiast oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram.

#### Małe wartości WBC i ANC

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Leponex, liczba leukocytów zmniejszy się do wartości pomiędzy  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) i  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) lub całkowita liczba neutrofilii zmniejszy się do wartości pomiędzy  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) i  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), pacjent powinien zgłaszać się na badania hematologiczne co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do chwili ustabilizowania się wartości WBC i ANC odpowiednio co najmniej w zakresie  $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) oraz  $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Leponex liczba leukocytów będzie mniejsza niż  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) lub całkowita liczba neutrofilii będzie mniejsza niż  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), podawanie leku należy natychmiast przerwać. W takich przypadkach należy codziennie oznaczać liczbę leukocytów i ich wzór odsetkowy, a pacjentów należy uważnie monitorować czy nie występują u nich objawy grypopodobne lub inne oznaki zakażenia. Zaleca się potwierdzenie wyników badań

hematologicznych wykonując badanie krwi przez dwa kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego Leponex należy jednak przerwać po uzyskaniu pierwszych wyników.

Po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Leponex konieczna jest ocena hematologiczna, aż do powrotu prawidłowych wartości w badaniach hematologicznych.

**Tabela 1**

Morfologia krwi		Konieczne działania
WBC/mm <sup>3</sup> (/l)	ANC/mm <sup>3</sup> (/l)	
≥ 3500 (≥ 3,5x10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥ 2,0x10 <sup>9</sup> )	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Leponex
Pomiędzy ≥ 3000 a < 3500 (≥ 3,0x10 <sup>9</sup> a < 3,5 x10 <sup>9</sup> )	Pomiędzy ≥ 1500 a < 2000 (≥ 1,5x10 <sup>9</sup> a < 2,0x10 <sup>9</sup> )	Kontynuacja leczenia produktem leczniczym Leponex, badanie krwi dwa razy w tygodniu, aż do stabilizacji wyników lub zwiększenia wartości
< 3000 (< 3,0x10 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1,5x10 <sup>9</sup> )	Natychmiastowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Leponex, badanie krwi codziennie, aż do przywrócenia prawidłowych wartości hematologicznych, monitorowanie celem wykrycia objawów zakażenia. Nie podawać ponownie produktu leczniczego Leponex.

**Jeśli po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego Leponex obserwuje się dalsze zmniejszanie wartości WBC poniżej 2000/mm<sup>3</sup> (2,0x10<sup>9</sup>/l) lub wartości ANC poniżej 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l), leczenie tego stanu powinien przejąć doświadczony hematolog.**

#### Przerwanie leczenia z przyczyn hematologicznych

Pacjentom, u których leczenie przerwano z powodu niedoboru leukocytów lub neutrofilii (patrz wyżej), nie należy ponownie podawać produktu leczniczego Leponex.

Lekarzom przepisującym Leponex zaleca się przechowywanie wszystkich wyników badań krwi pacjenta i dołożenie wszelkich starań, by w przyszłości zapobiec przypadkowemu podaniu leku tym pacjentom.

#### Przerwanie leczenia z innych przyczyn

U pacjentów, którzy przyjmowali Leponex przez ponad 18 tygodni i przerwali leczenie na okres dłuższy niż 3 dni, jednak krótszy niż 4 tygodnie, należy co tydzień kontrolować wartości WBC i ANC przez kolejne 6 tygodni. Jeśli nie wystąpią żadne zaburzenia hematologiczne, można przyjąć schemat monitorowania tych parametrów w odstępach nie dłuższych niż 4 tygodnie. Jeśli leczenie produktem leczniczym Leponex przerwano na 4 tygodnie lub dłużej, cotygodniowe monitorowanie wartości WBC i ANC jest konieczne przez następne 18 tygodni leczenia, a dawkę należy ponownie ustalić w drodze stopniowego zwiększania (patrz punkt 4.2).

#### Inne środki ostrożności

##### Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### Eozynofilia

W przypadku wystąpienia **eozynofilii** zaleca się przerwanie podawania produktu leczniczego Leponex, jeśli liczba eozynofili jest większa niż  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Leczenie można wznowić wyłącznie wtedy, kiedy liczba eozynofili zmniejszy się poniżej  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

### Małopłytkowość

W przypadku wystąpienia **małopłytkowości** zaleca się przerwanie leczenia produktem leczniczym Leponex, jeśli liczba płytek krwi jest mniejsza niż  $50\,000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ).

### Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W czasie leczenia produktem Leponex może wystąpić **niedociśnienie ortostatyczne** z omdleniami lub bez omdleń. W rzadkich przypadkach może dojść do głębokiej zapaści, której może towarzyszyć zatrzymanie akcji serca i (lub) oddychania. Występowanie tych zdarzeń jest bardziej prawdopodobne po jednoczesnym zastosowaniu benzodiazepiny lub innych środków psychotropowych (patrz punkt 4.5), a także w trakcie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki w związku ze zbyt szybkim jej zwiększaniem; w bardzo rzadkich przypadkach zdarzenia te mogą wystąpić nawet po podaniu pierwszej dawki leku. Z tego względu, leczenie produktem leczniczym Leponex należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim. W pierwszych tygodniach leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona konieczne jest monitorowanie ciśnienia krwi w pozycji stojącej i leżącej na plecach.

Analiza baz danych dotyczących bezpieczeństwa wskazuje, że stosowanie produktu leczniczego Leponex wiąże się ze zwiększonym ryzykiem **zapalenia mięśnia sercowego** zwłaszcza, ale nie tylko w pierwszych dwóch miesiącach leczenia. W niektórych przypadkach zapalenie mięśnia sercowego zakończyło się zgonem. Zgłaszano także przypadki **zapalenia osierdza/wysięku osierdziowego** i **kardiomiopatii** w związku z przyjmowaniem produktu leczniczego Leponex; wśród nich były także przypadki śmiertelne. Zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatię należy podejrzewać u pacjentów, u których występuje utrzymujący się częstoskurcz w spoczynku, zwłaszcza w pierwszych 2 miesiącach leczenia i (lub) kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które ponadto mogą występować, należą objawy grypopodobne. W sytuacji podejrzanego zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Leponex, a pacjenta natychmiast skierować do kardiologa.

Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego lub kardiomiopatia po zastosowaniu klozapiny, nie powinni ponownie przyjmować leku Leponex.

Jeśli u pacjentów podczas leczenia produktem leczniczym Leponex zostanie rozpoznana kardiomiopatia, istnieje możliwość, że rozwinię się u nich niedomykalność zastawki dwudzielnej. Niewydolność zastawki dwudzielnej zgłaszano w przypadkach kardiomiopatii związanej z leczeniem produktem leczniczym Leponex. W tych przypadkach zgłaszano niedomykalność zastawki dwudzielnej o łagodnej lub umiarkowanej fali zwrotnej, widoczną w echokardiografii dwuwymiarowej (2DEcho) (patrz punkt 4.8).

### Zawał mięśnia sercowego

Dodatkowo, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki **zawału serca**. Zawał serca może być przyczyną zgonu. W większości tych przypadków ustalenie związku przyczynowego było trudne, z uwagi na ciężką współistniejącą chorobę serca i inne możliwe przyczyny.

### Wydłużenie odstępu QT

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub występowaniem **wydłużenia odstępu QT** w rodzinie.

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych, należy zachować ostrożność przepisując klozapinę wraz z lekami, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QTc.



### Zdarzenia niepożądane w obrębie naczyń mózgowych

W randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo obserwowano średnio 3-krotne zwiększenie **ryzyka naczyniowo-mózgowych zdarzeń niepożądanych** w populacji pacjentów z otępieniem, u których zastosowano niektóre atypowe środki przeciwpsychotyczne. Mechanizm zwiększenia tego ryzyka nie jest znany. Nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka dla innych leków przeciwpsychotycznych czy innych populacji pacjentów. Klozapina powinna być stosowana z ostrożnością u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu.

### Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie produktu leczniczego Leponex może być związane z występowaniem **choroby zakrzepowo-zatorowej** i dlatego należy unikać unieruchomienia pacjentów. Po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych zgłaszano przypadki występowania żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (ŻChZZ). Ponieważ u pacjentów otrzymujących leki przeciwpsychotyczne często występują nabyte czynniki ryzyka (ŻChZZ), przed i w trakcie leczenia produktem leczniczym Leponex należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka (ŻChZZ) oraz podjąć odpowiednie środki profilaktyczne.

### Napady padaczkowe

Pacjenci z padaczką w wywiadzie wymagają ścisłej obserwacji podczas leczenia produktem leczniczym Leponex, ponieważ zgłaszano przypadki drgawek zależnych od dawek leku. W takich przypadkach dawkę należy zmniejszyć (patrz punkt 4.2) i w razie potrzeby, podać leki przeciwpadaczkowe.

### Działanie przeciwocholinergiczne

Leponex ma działanie przeciwocholinergiczne, które może być przyczyną działań niepożądanych w całym organizmie. W przypadku **przerostu gruczołu krokowego** oraz **jaskry z wąskim kątem przesączania** wskazana jest uważna obserwacja. Prawdopodobnie właściwości antycholinergiczne produktu leczniczego Leponex miały związek z wywoływaniem przez ten lek różnego stopnia **zaburzeń perystaltyki jelit**, od **zaparcia** do **niedrożności jelit, wklonowania kałowego i porażennej niedrożności jelita** (patrz punkt 4.8). W rzadkich przypadkach powikłania te kończyły się śmiercią. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki wywołujące zaparcia (zwłaszcza produkty lecznicze o właściwościach antycholinergicznych, takie jak niektóre leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne i leki stosowane w chorobie Parkinsona), u osób z chorobami okrężnicy w wywiadzie lub u pacjentów poddanych w przeszłości zabiegom chirurgicznym w dolnej części brzucha, ponieważ mogą one pogorszyć stan kliniczny pacjenta. Niezwykle ważne jest rozpoznanie zaparcia i podjęcie aktywnego leczenia.

### Gorączka

Podczas leczenia produktem leczniczym Leponex u pacjentów może przejściowo wystąpić **podwyższona temperatura ciała**, powyżej 38°C, przy czym największą częstość tego działania niepożądanego stwierdzono w ciągu 3 pierwszych tygodni leczenia. Gorączka ta ma zasadniczo charakter łagodny. Czasami może być związana ze zwiększeniem lub zmniejszeniem liczby leukocytów. Pacjenci z gorączką powinni zostać dokładnie przebadani, aby wykluczyć możliwość wystąpienia infekcji lub agranulocytozy. W przypadku wystąpienia wysokiej gorączki, należy rozważyć możliwość wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Jeśli rozpoznanie złośliwego zespołu neuroleptycznego potwierdzi się, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Leponex i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.

### Zmiany metabolizmu

Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, takich jak produkt leczniczy Leponex, było związane z występowaniem zmian metabolicznych, mogących zwiększać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub mózgowo-naczyniowych. Te zaburzenia metaboliczne mogą obejmować hiperglikemię, dyslipidemię oraz zwiększenie masy ciała. Podczas, gdy atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą wywoływać pewne zaburzenia metaboliczne, każdy lek z tej klasy posiada w tym zakresie swój własny profil.

### *Hiperglikemia*

Podczas leczenia klozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju cukrzycy lub pogorszenia stanu pacjentów z cukrzycą. Mechanizm tego prawdopodobnego związku nie został jeszcze określony. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii z kwasicą ketonową lub śpiączką hiperosmolarną u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie, wśród których odnotowano przypadki śmiertelne. Z dostępnych danych z okresu obserwacji wynika, że przerwanie leczenia klozapiną najczęściej powodowało ustąpienie zaburzeń tolerancji glukozy, a ponowne podanie klozapiny wywoływało nawrót tych zaburzeń. Pacjenci z ustalonym rozpoznaniem cukrzycy, rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni być regularnie monitorowani pod kątem ewentualnego pogorszenia kontroli glikemii. Pacjenci z czynnikami ryzyka cukrzycy (np. otyłością, rodzinnym występowaniem cukrzycy), rozpoczynający leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo na początku leczenia, a następnie wykonywać to badanie okresowo w trakcie terapii. Pacjenci, u których wystąpią objawy hiperglikemii podczas leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi powinni poddać się badaniu stężenia glukozy we krwi na czczo. W niektórych przypadkach hiperglikemia ustąpiła po przerwaniu leczenia atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, jednak część pacjentów wymaga kontynuacji leczenia przeciwcukrzycowego pomimo odstawienia podejrzanego leku. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia klozapiną u pacjentów, u których czynne leczenie hiperglikemii okazało się nieskuteczne.

### *Dyslipidemia*

U pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym produktem leczniczym Leponex obserwowano niepożądane zmiany w stężeniu lipidów. Zaleca się kontrolę kliniczną, z oznaczeniem wyjściowego stężenia lipidów, a następnie okresowe monitorowanie stężenia lipidów u pacjentów stosujących klozapinę.

### *Zwiększenie masy ciała*

Po zastosowaniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, w tym produktu leczniczego Leponex obserwowano zwiększenie masy ciała. Zaleca się kliniczne monitorowanie masy ciała pacjentów.

### Efekty z odbicia, działania po przerwaniu leczenia

W przypadku nagłego przerwania leczenia klozapiną obserwowano reakcje związane z odstawieniem leku, dlatego zaleca się stopniowe odstawianie leku. Jeśli konieczne jest nagłe odstawienie leku (np. z powodu leukopenii), należy uważnie obserwować pacjenta celem wykrycia ewentualnego nawrotu objawów psychotycznych oraz objawów cholinergicznycy z odbicia, takich jak obfite pocenie się, bóle głowy, nudności, wymioty i biegunka.

### Szczególne populacje

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Pacjenci ze współistniejącymi, stabilnymi zaburzeniami czynności wątroby mogą przyjmować Leponex, jednak konieczne jest regularne wykonywanie u nich prób czynnościowych wątroby. Badania te należy przeprowadzać u pacjentów, u których podczas leczenia produktem leczniczym Leponex wystąpią objawy wskazujące na możliwe **zaburzenia czynności wątroby**, takie jak nudności, wymioty i (lub) jadłowstręt. Jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie wartości prób czynnościowych wątroby (ponad 3-krotność górnej granicy normy) lub jeśli wystąpi żółtaczka, leczenie produktem leczniczym Leponex należy przerwać. Leczenie można wznowić (patrz „Wznowienie leczenia” w punkcie 4.2) wyłącznie po normalizacji wyników prób czynnościowych wątroby. W takich przypadkach, po wznowieniu leczenia produktem leczniczym Leponex, konieczne jest ścisłe monitorowanie czynności wątroby.

#### *Pacjenci w wieku 60 lat i starsi*

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych zaleca się rozpoczynanie leczenia mniejszymi dawkami (patrz punkt 4.2).

Podczas leczenia produktem leczniczym Leponex może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne, zgłaszano również przypadki częstoskurczu, który może się utrzymywać. Pacjenci w wieku 60 lat i starsi, zwłaszcza pacjenci z zaburzeniami czynności układu sercowo-naczyniowego, mogą być bardziej podatni na te działania.

Pacjenci w wieku 60 lat i starsi mogą być również szczególnie wrażliwi na antycholinergiczne działania produktu leczniczego Leponex, takie jak zatrzymanie moczu lub zaparcia.

#### Zwiększona śmiertelność u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem

Dane z dwóch dużych badań obserwacyjnych pokazują, że u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych lekami przeciwpsychotycznymi nieznacznie zwiększa się ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów nieleczonych. Brak wystarczających danych do solidnej oceny skali ryzyka, przyczyna zwiększenia ryzyka jest nieznana.

Leponex nie jest zatwierdzony we wskazaniu leczenia otępienia związanego z zaburzeniami zachowania.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Przeciwwskazania do jednoczesnego stosowania

Nie wolno stosować substancji o istotnym działaniu hamującym czynność szpiku kostnego jednocześnie z produktem leczniczym Leponex (patrz punkt 4.3).

Nie wolno stosować długo działających leków przeciwpsychotycznych w postaci depot (mogących mieć działanie mielosupresyjne) jednocześnie z produktem leczniczym Leponex, ponieważ w razie konieczności, np. w przypadku neutropenii, nie można ich szybko usunąć z organizmu, (patrz punkt 4.3).

Nie należy spożywać alkoholu jednocześnie z produktem leczniczym Leponex, ze względu na możliwe nasilenie działania uspokajającego.

#### Środki ostrożności w tym modyfikacja dawkowania

Leponex może nasilać ośrodkowe działania leków hamujących czynność OUN, takich jak opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny. Zaleca się szczególną ostrożność, gdy leczenie produktem leczniczym Leponex rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących benzodiazepiny lub inne środki psychotropowe. Pacjenci ci mogą podlegać większemu ryzyku zapaści krążeniowej, która w rzadkich przypadkach może być głęboka i może prowadzić do zatrzymania serca i (lub) oddychania. Nie jest jasne, czy zapaści krążeniowej lub oddychowej można zapobiec przez modyfikację dawkowania.

Ze względu na możliwy efekt addycyjny konieczna jest ostrożność podczas jednoczesnego podawania substancji o działaniu antycholinergicznym, hipotensyjnym lub hamującym czynność układu oddechowego.

Ze względu na właściwości alfa-adrenolityczne, Leponex może zmniejszać efekt podnoszenia ciśnienia krwi wywoływany przez noradrenalinę lub inne środki o właściwościach pobudzających receptory alfa-adrenergiczne oraz odwracać efekt presyjny adrenaliny.

Jednoczesne podawanie substancji hamujących działanie niektórych izoenzymów cytochromu P450 może zwiększać stężenie klozapiny, co może spowodować konieczność zmniejszenia dawki klozapiny, aby zapobiec działaniom niepożądanym. Ma to większe znaczenie w przypadku inhibitorów CYP 1A2, takich jak kofeina (patrz niżej), parazyta oraz selektywny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny fluoksamina. Niektóre inne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna, paroksetyna i w mniejszym stopniu sertralina, należą do inhibitorów CYP 2D6 i dlatego występowanie istotnych interakcji farmakokinetycznych z klozapiną jest mniej prawdopodobne. Podobnie, mało prawdopodobne jest występowanie interakcji farmakokinetycznych z inhibitorami CYP 3A4, takich jak azolowe leki przeciwgrzybicze, cymetydyna, erytromycyna i inhibitory proteazy, jednakże istnieją doniesienia o ich występowaniu. Hormonalne środki antykoncepcyjne (uwzględniając połączenie estrogenu i progesteronu lub tylko progesteron) są inhibitorami CYP 1A2, CYP 3A4 and CYP 2C19.

Z tego względu rozpoczęcie bądź przerwanie terapii hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, może wymagać dostosowania dawki klozapiny w zależności od indywidualnej potrzeby pacjenta. Ze względu na fakt, że stężenie klozapiny w osoczu zwiększa się pod wpływem kofeiny i zmniejsza się o blisko 50% po 5-dniowej przerwie w spożyciu kofeiny, może zająć konieczność modyfikacji dawkowania klozapiny w przypadku zmiany ilości spożywanej kawy. W razie nagłego przerwania palenia papierosów, stężenie klozapiny w osoczu może zwiększyć się, co prowadzi do nasilenia jej działań niepożądanych.

Zgłaszano przypadki interakcji między cytalopramem i klozapiną, które mogą powodować zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z klozapiną. Podłoże tej interakcji nie zostało w pełni wyjaśnione.

Jednoczesne przyjmowanie substancji pobudzających działanie enzymów cytochromu P450 może zmniejszyć osoczowe stężenie klozapiny, co zmniejsza skuteczność leku. Substancje pobudzające enzymy cytochromu P450, powodujące potwierdzone interakcje z klozapiną to np. karbamazepina (nie jest stosowana jednocześnie z klozapiną ze względu na swoje hamujące działanie na szpik), fenytoina i ryfampicyna. Znane induktory CYP 1A2, takie jak omeprazol, mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia klozapiny. W przypadku stosowania klozapiny z tymi substancjami należy wziąć pod uwagę prawdopodobne zmniejszenie skuteczności klozapiny.

#### Inne

Jednoczesne stosowanie litu i innych środków aktywnych wobec OUN może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Zgłaszano rzadkie, ale ciężkie przypadki napadów padaczkowych, w tym napadów u pacjentów bez padaczki w wywiadzie oraz pojedynczych przypadkach majaczenia, gdy Leponex podawano z kwasem walproinowym. Działania te są prawdopodobnie wynikiem interakcji farmakodynamicznych, których mechanizm nie został jeszcze ustalony.

Zaleca się ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne substancje będące inhibitorami lub induktorami izoenzymów cytochromu P450. W przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, pochodnych fenotiazyny i leków przeciwartmicyznych klasy 1c, o których wiadomo, że wiążą się z cytochromem P450 2D6, dotychczas nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji.

Tak, jak w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych należy ostrożnie przepisywać klozapinę z lekami, o których wiadomo, że zwiększają odstęp QTc lub powodują zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Zestawienie najważniejszych interakcji z produktem leczniczym Leponex podano w Tabeli 2 poniżej. Nie jest to wyczerpująca lista interakcji.

**Tabela 2** Wykaz najczęstszych interakcji z produktem leczniczym Leponex

Lek	Interakcje	Komentarze
Leki o działaniu hamującym na szpik kostny (np. karbamazepina, chloramfenikol, sulfonamidy (np. kotrymoksazol), leki przeciwbólowe pochodne pyrazolonu (np. fenylbutazon, metamizol), penicylamina, środki cytotoksyczne i długo działające leki przeciwpyschotyczne depot w postaci wstrzykiwań)	Mogą zwiększać ryzyko i (lub) nasilać hamujące działanie na szpik kostny.	Produktu leczniczego Leponex <b>nie należy stosować</b> jednocześnie z innymi lekami o działaniu hamującym na szpik kostny (patrz punkt 4.3).
Benzodiazepiny	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko zapaści krążeniowej, co może doprowadzić do zatrzymania akcji serca i (lub) oddychania.	Występowanie interakcji jest rzadkie, jednak zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych środków. Doniesienia sugerują, że depresja oddechowa i zapaść są bardziej prawdopodobne na początku stosowania tych leków w skojarzeniu lub gdy Leponex zostaje włączony do już ustabilizowanej terapii benzodiazepiną.
Leki antycholinergiczne	Leponex nasila działanie tych środków poprzez addycyjny efekt antycholinergiczny.	Należy obserwować pacjentów celem wykrycia antycholinergiczných działań niepożądanych, np. zaparcia, zwłaszcza, gdy leki te są stosowane w celu ograniczenia nadmiernego wydzielania śliny.
Leki przeciwnadciśnieniowe	Leponex może nasilać hipotensyjne działanie tych leków ze względu na działanie antagonistyczne względem układu współczulnego.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Leponex z lekami przeciwnadciśnieniowymi. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia niedociśnienia, zwłaszcza w okresie początkowego ustalania dawki.
Alkohol, IMAO, leki o działaniu hamującym na OUN, w tym opioidowe leki przeciwbólowe i benzodiazepiny	Nasilenie działań ośrodkowych. Addycyjne działanie hamujące na OUN oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, gdy Leponex stosowany jest jednocześnie z tymi substancjami.	Zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Leponex z innymi środkami działającymi na OUN. Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia addycyjnego działania uspokajającego i odradzić im prowadzenie pojazdów i obsługę maszyn.
Leki wiążące się w dużym stopniu z białkami (np.	Leponex może spowodować zwiększenie osoczowego	Pacjentów należy monitorować celem wykrycia działań

warfaryna i digoksylna)	stężenia tych substancji ze względu na wyparcie ich z miejsc wiązania z białkami osocza.	niepożądanych związanych z tymi lekami, a dawkę leku wiążącego się z białkami należy w razie konieczności zmodyfikować.
Fenytoina	Dodanie fenytoiny do schematu leczenia produktem Leponex może spowodować zmniejszenie stężenia klozapiny w osoczu.	W razie konieczności podania fenytoiny, pacjent powinien być ściśle monitorowany celem wykrycia zaostrzenia lub nawrotu objawów psychotycznych.
Lit	Jednoczesne stosowanie może zwiększać ryzyko rozwoju złośliwego zespołu neuroleptycznego.	Obserwacja celem wykrycia objawów podmiotowych lub przedmiotowych złośliwego zespołu neuroleptycznego.
Induktory CYP1A2 (np. omeprazol)	Jednoczesne stosowanie może zmniejszać stężenie klozapiny.	Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie skuteczności działania klozapiny.
Inhibitory CYP1A2 np. fluwoksamina, kofeina, cyprofloksacyna, perazyna lub doustne środki antykoncepcyjne (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie klozapiny	Możliwość zwiększenia działań niepożądanych. Ostrożność jest wymagana także po zaprzestaniu jednoczesnego stosowania leków hamujących CYP1A2 lub CYP3A4 ponieważ może nastąpić zmniejszenie stężenia klozapiny. Efekt inhibicji CYP2C19 może być niewielki.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania klozapiny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dlatego Leponex można stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko.

U noworodków matek przyjmujących leki przeciwpsychotyczne w trzecim trymestrze ciąży istnieje ryzyko rozwoju objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia. Istnieją doniesienia o wystąpieniu pobudzenia, wzmożonego napięcia mięśniowego, obniżonego napięcia mięśniowego, drżenia, senności, niewydolności oddechowej i zaburzeń odżywiania u tych noworodków. Powikłania te mają różne nasilenie, w niektórych przypadkach objawy samoistnie ustępują, w innych dzieci wymagają intensywnej opieki medycznej i przedłużenia hospitalizacji.

##### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach sugerują, że klozapina przenika do mleka samic i ma wpływ na karmione piersią potomstwo; z tego względu kobiety przyjmujące Leponex nie powinny karmić piersią.

##### Płodność

Istnieją ograniczone dane dotyczące wpływu klozapiny na płodność u ludzi. U samców i samic szczurów, klozapina podawana w dawce do 40 mg/kg m.c., co odpowiada dawce dla ludzi 6,4 mg/kg m.c. lub około 1/3 maksymalnej dopuszczalnej dawki dla osoby dorosłej, nie miała wpływu na płodność.

### Kobiety w wieku rozrodczym

W wyniku zamiany terapii innym lekiem przeciwpsychotycznym na leczenie produktem leczniczym Leponex może powrócić prawidłowe miesiączkowanie. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią metodę antykoncepcji.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ze względu na działanie uspokajające i obniżające próg drgawkowy leku Leponex, pacjent powinien unikać wykonywania takich czynności, jak prowadzenie pojazdów lub obsługa maszyn, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W większości przypadków działania niepożądane klozapiny wynikają z właściwości farmakologicznych. Ważnym wyjątkiem jest ryzyko wywoływania agranulocytozy (patrz punkt 4.4). Ze względu na to ryzyko stosowanie klozapiny należy ograniczyć do schizofrenii odpornej na leczenie i psychoz w przebiegu choroby Parkinsona, gdy standardowe leczenie okazało się nieskuteczne. Monitorowanie wyników badań krwi jest bardzo ważnym elementem opieki nad pacjentami otrzymującymi klozapinę, jednak lekarze powinni być także świadomi ryzyka rzadkich, choć ciężkich reakcji niepożądanych, które można wcześniej rozpoznać dzięki uważnej obserwacji oraz przeprowadzeniu wywiadu z pacjentem, aby uniknąć powikłań i zgonu.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu klozapiny jest agranulocytoza, napady padaczkowe, działania sercowo-naczyniowe i gorączka (patrz punkt 4.4). Do najczęstszych działań niepożądanych należy senność/uspokojenie polekowe, zawroty głowy, częstoskurcz, zaparcie i nadmierne wydzielanie śliny.

Dane z badań klinicznych wykazały, że różny odsetek pacjentów leczonych klozapiną (od 7,1 do 15,6%) przerwał leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem wyłącznie tych zdarzeń, które z racjonalnych powodów mogły być przypisane stosowaniu klozapiny. Do częstszych zdarzeń uważanych za przyczyny przerwania leczenia należały leukopenia, senność, zawroty głowy (zwyjątkiem układowych zawrotów głowy) oraz zaburzenia psychiatryczne.

### Krew i układ chłonny

Ze stosowaniem produktu leczniczego Leponex wiąże się ryzyko granulocytopenii i agranulocytozy. Agranulocytoza zasadniczo ustępuje po zaprzestaniu leczenia, jednak może spowodować posocznicę i doprowadzić do śmierci pacjenta. Ze względu na konieczność natychmiastowego przerwania leczenia, aby zapobiec zagrażającej życiu agranulocytozie, konieczne jest monitorowanie liczby leukocytów (patrz punkt 4.4). W Tabeli 3 poniżej zestawiono szacowaną częstość występowania agranulocytozy na każdym etapie leczenia produktem leczniczym Leponex.

**Tabela 3** Szacowana częstość występowania agranulocytozy<sup>1</sup>

<b>Okres leczenia</b>	<b>Częstość występowania agranulocytozy na 100 000 osobo-tygodni<sup>2</sup> obserwacji</b>
Tydzień 0-18	32,0
Tydzień 19-52	2,3
Tydzień 53 i później	1,8

<sup>1</sup>Według UK Clorazil Patient Monitoring Service - rejestru zdarzeń w okresie całego życia pacjentów od 1989 do 2001

<sup>2</sup>Osobo-czas to suma jednostek czasu, w których pacjenci objęci rejestrem otrzymywali Leponex przed wystąpieniem agranulocytozy. Na przykład 100 000 osobo-tygodni odpowiada liczbie 1000 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 100 tygodni (100\*1000=100 000) lub 200 pacjentów, którzy pozostawali w rejestrze przez 500 tygodni (200\*500=100 000) przed wystąpieniem agranulocytozy.

Skumulowana częstość występowania agranulocytozy odnotowana w UK Clorazil Patient Monitoring Service - rejestrze zdarzeń w okresie całego życia pacjentów (0-11,6 lat pomiędzy 1989 i 2001) wynosi 0,78%. Większość przypadków (około 70%) występuje w pierwszych 18 tygodniach leczenia.

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Podczas leczenia klozapiną zgłaszano rzadkie przypadki zaburzeń tolerancji glukozy i (lub) rozwoju lub nasilenia istniejącej cukrzycy. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy prowadzącej do kwasicy ketonowej lub śpiączki hiperosmolarnej u pacjentów bez hiperglikemii w wywiadzie. Przerwanie leczenia klozapiną najczęściej powodowało normalizację stężenia glukozy, a w kilku przypadkach ponowne podanie klozapiny wywołało nawrót zaburzeń. U większości pacjentów stwierdzano czynniki ryzyka cukrzycy nieinsulinozależnej, jednak hiperglikemię obserwowano również u pacjentów bez znanych czynników ryzyka (patrz punkt 4.4).

#### Zaburzenia układu nerwowego

Do bardzo często obserwowanych reakcji niepożądanych należy senność/sedacja oraz zawroty głowy.

Leponex może wywoływać zmiany w EEG, w tym występowanie zespołów iglica-fala. Lek obniża próg drgawkowy w sposób zależny od dawki i może wywoływać mioklonie lub uogólnione napady drgawkowe. Objawy te są bardziej prawdopodobne po szybkim zwiększeniu dawki oraz u pacjentów ze współistniejącą padaczką. W takich przypadkach dawkę leku należy zmniejszyć i w razie konieczności wdrożyć leczenie przeciwpadaczkowe. Należy wówczas unikać podawania karbamazepiny ze względu na ryzyko zahamowania czynności szpiku kostnego, a w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych produktem leczniczym Leponex może wystąpić majaczenie.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania późnej dyskinezy u pacjentów przyjmujących Leponex, leczonych innymi środkami przeciwpsychotycznymi. Stan pacjentów, u których doszło do rozwoju późnej dyskinezy pod wpływem innych leków przeciwpsychotycznych, poprawiał się.

#### Zaburzenia serca

W czasie leczenia, a zwłaszcza w pierwszych tygodniach terapii, może wystąpić częstoskurcz i niedociśnienie ortostatyczne z omdleniami lub bez omdleń. Częstość występowania i nasilenie niedociśnienia zależy od częstości i stopnia zwiększania dawki. Podczas leczenia produktem leczniczym Leponex zgłaszano przypadki występowania zapaści krążeniowej w wyniku głębokiego niedociśnienia, szczególnie związanego z nagłym zwiększaniem dawki. W takim przypadku możliwe są ciężkie powikłania, takie jak zatrzymanie pracy serca lub płuc.

U niewielu pacjentów leczonych produktem leczniczym Leponex występują zmiany w EKG podobne do zmian obserwowanych po innych lekach przeciwpsychotycznych, w tym obniżenie odcinka ST lub spłaszczenie bądź odwrócenie załamków T, które normalizują się po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Leponex. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest jasne. Ponieważ zaburzenia takie widuje się u pacjentów z zapaleniem mięśnia sercowego, należy wziąć pod uwagę możliwość takiego rozpoznania.

Zgłaszano pojedyncze przypadki arytmii, zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego i zapalenia mięśnia sercowego, wśród których były przypadki śmiertelne. Większość przypadków zapalenia mięśnia sercowego występowało w pierwszych 2 miesiącach po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Leponex. Kardiomiopatia zasadniczo występowała w późniejszym okresie leczenia.

W niektórych przypadkach zapalenia mięśnia sercowego zgłaszano przypadki współwystępowania eozynofilii (w około 14%) oraz zapalenia osierdzia lub wysięku osierdziowego. Nie wiadomo jednak, czy eozynofilia jest wiarygodnym czynnikiem prognostycznym zapalenia mięśnia sercowego.

Do objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia mięśnia sercowego lub kardiomiopatii należą częstoskurcz utrzymujący się w spoczynku, kołatanie serca, arytmie, bóle w klatce piersiowej oraz inne



przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca (np. nieuzasadnione uczucie zmęczenia, duszność, przyspieszony oddech) lub objawy imitujące zawał mięśnia sercowego. Do innych objawów, które mogą ponadto występować, należą objawy grypopodobne.

Znane są przypadki nagłych, niewyjaśnionych zgonów wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, otrzymujących konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne, lecz również wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, nieotrzymujących żadnych leków. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki takich zgonów wśród pacjentów przyjmujących Leponex.

#### Zaburzenia naczyniowe

Zgłaszano rzadkie przypadki występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

#### Zaburzenia układu oddechowego

Bardzo rzadko obserwowano depresję oddechową lub zatrzymanie oddychania z towarzyszącą zapaścią krążeniową lub bez zapaści krążeniowej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często występują zaparcia i nadmierne wydzielanie śliny, a często – nudności i wymioty. Bardzo rzadko obserwuje się niedrożność jelit (patrz punkt 4.4). W rzadkich przypadkach leczenie produktem leczniczym Leponex może być związane z dysfagią. Aspirowanie pokarmu do dróg oddechowych może się zdarzyć u pacjentów z dysfagią lub w wyniku ostrego przedawkowania.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Może wystąpić przejściowe, bezobjawowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, a w rzadkich przypadkach – zapalenie wątroby i żółtaczkę cholestatyczną. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania piorunującej martwicy wątroby. W razie wystąpienia żółtaczki leczenie produktem leczniczym Leponex należy przerwać (patrz punkt 4.4). Zgłaszano rzadkie przypadki występowania ostrego zapalenia trzustki.

#### Zaburzenia nerek

Zgłaszano pojedyncze przypadki ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek, związanego z leczeniem produktem leczniczym Leponex.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o występowaniu priapizmu.

#### Zaburzenia ogólne

U pacjentów przyjmujących Leponex w monoterapii lub w skojarzeniu z litem lub innymi środkami działającymi na OUN odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego.

Obserwowano ostre reakcje związane z przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

W tabeli poniżej (Tabela 4) zestawiono działania niepożądane, o których informacje pochodzą ze spontanicznych doniesień lub z badań klinicznych.

**Tabela 4** Szacunkowa częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem, odnotowanych w doniesieniach spontanicznych i podczas badań klinicznych.

Działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Częstość nieznana	Posocznica
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	Leukopenia/zmniejszenie liczby leukocytów/neutropenia, eozynofilia, leukocytoza
Niezbyt często	Agranulocytoza
Rzadko	Niedokrwistość
Bardzo rzadko	Małopłytkowość, nadpłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy*, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń*
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Częstość nieznana	Zespół objawów rzekomego guza chromochłonnego nadnerczy*
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Zwiększenie masy ciała
Rzadko	Cukrzyca, zaburzenia tolerancji glukozy
Bardzo rzadko	Śpiączka hiperosmolarna, kwasica ketonowa, ciężka hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Rzadko	Pobudzenie, niepokój ruchowy
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Senność/uspokojenie, nieukładowe zawroty głowy
Często	Napady padaczkowe/ drgawki/ drgawki miokloniczne, objawy pozapiramidowe, akatyzja, drżenie, sztywność, ból głowy, dyzartria
Niezbyt często	Złośliwy zespół neuroleptyczny, jękanie
Rzadko	Splątanie, majaczenie
Bardzo rzadko	Późne dyskinezy, objawy obsesyjno-kompulsywne
Częstość nieznana	Zespół cholinergiczny (po nagłym odstawieniu)*, zmiany w EEG*, pleurothotonus*
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	Nieostre widzenie
<b>Zaburzenia serca</b>	
Bardzo często	Częstoskurcz
Często	Zmiany w EKG
Rzadko	Zapaść krążeniowa, arytmie, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia/wysięk osierdziowy
Bardzo rzadko	Kardiomiopatia, zatrzymanie akcji serca
Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego, który może być śmiertelny*, ból w klatce piersiowej/dusznicza bolesna*, kołatanie serca, migotanie przedsionków, niewydolność zastawki dwudzielnej w przebiegu kardiomiopatii związanej z leczeniem klozapiną
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	Omdlenia, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie
Rzadko	Zakrzepica z zatorowością
Częstość nieznana	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, niedociśnienie
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko	Aspirowanie pokarmu, zapalenie płuc i zakażenie dolnych dróg oddechowych, które może być śmiertelne
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa/zatrzymanie czynności oddechowej
Częstość nieznana	Upośledzenie drożności nosa*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	Zaparcie, nadmierne wydzielanie śliny
Często	Nudności, wymioty, jadłowstręt, suchość błony śluzowej jamy ustnej

Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Dysfagia Niedrożność jelit/ porażenna niedrożność jelita/ wklonowanie kałowe, powiększenie ślinianek przyusznych Biegunka*, uczucie dyskomfortu w żołądku/ zgaga/ niestrawność*, zapalenie okrężnicy*
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zapalenie trzustki, zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna Piorunująca martwica wątroby Stłuszczenie wątroby*, martwica wątroby*, hepatotoksyczność, zwłóknienie wątroby*, marskość wątroby*, zaburzenia czynności wątroby, w tym zdarzenia powodujące zagrożenia dla życia, takie jak uszkodzenie wątroby (uszkodzenie komórek wątroby, zastój żółci lub jedno i drugie), niewydolność wątroby, która może zakończyć się zgonem lub przeszczepem wątroby*.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo rzadko Częstość nieznana	Odczyny skórne Zaburzenia pigmentacji*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana	Oslabienie mięśni*, skurcze mięśni*, ból mięśni*, układowy toczeń rumieniowaty*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nietrzymanie moczu, zatrzymanie moczu Śródmiąższowe zapalenie nerek Niewydolność nerek, moczenie nocne*
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>	
Częstość nieznana	Noworodkowy zespół odstawienia leku (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Bardzo rzadko Częstość nieznana	Priapizm Wytrysk wsteczny*
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często Bardzo rzadko	Łagodna hipertermia, zaburzenia wydzielania potu/ regulacji temperatury ciała, gorączka, uczucie zmęczenia Nagły zgon o niewyjaśnionej przyczynie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Rzadko	Podwyższona aktywność CPK

\*Działania niepożądane leku w okresie po wprowadzeniu do obrotu pochodzące z doniesień spontanicznych oraz przypadki opisane w piśmiennictwie.

Obserwowano bardzo rzadkie zdarzenia częstoskurczu komorowego oraz wydłużenia odcinka QT, które mogą być związane z wielokształtnym częstoskurczem komorowym, chociaż nie ustalono zależności przyczynowo-skutkowej ze stosowaniem leku.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadkach ostrego umyślnego lub przypadkowego przedawkowania produktu leczniczego Leponex, którego skutki są znane z dotychczasowych doniesień, śmiertelność wynosiła około 12%. Większość zgonów była związana z niewydolnością serca lub zachłystowym zapaleniem płuc i występowały one po zażyciu dawek większych niż 2 000 mg. Istnieją doniesienia o pozytywnym wyniku leczenia przedawkowania u pacjentów, którzy przyjęli dawki większe niż 10 000 mg. Jednak u kilku dorosłych pacjentów, głównie osób nieprzyjmujących wcześniej produktu leczniczego Leponex, zażycie dawek wynoszących zaledwie 400 mg doprowadziło do zagrażających życiu stanów śpiączki, a w jednym przypadku do śmierci. U małych dzieci, zażycie dawek z przedziału od 50 mg do 200 mg spowodowało silne działanie uspokajające lub śpiączkę bez skutków śmiertelnych.

#### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Senność, letarg, arefleksja śpiączka, splątanie, omamy, pobudzenie, majaczenie, objawy pozapiramidowe, hiperrefleksja, drgawki, nadmierne wydzielanie śliny, rozszerzenie źrenic, nieostre widzenie, zaburzenia termoregulacji, niedociśnienie, zapaść, częstoskurcz, arytmie serca, zachłystowe zapalenie płuc, duszność, zahamowanie czynności oddechowej lub niewydolność oddechowa.

#### Leczenie

Brak jest specyficznej odtrutki dla produktu leczniczego Leponex.

Płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego w ciągu pierwszej godziny po zażyciu leku. Dializa otrzewnowa lub hemodializa w leczeniu przedawkowania wydaje się nie być skuteczna. Należy prowadzić leczenie objawowe w warunkach ciągłego monitorowania czynności serca, oddychania, równowagi elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. W leczeniu niedociśnienia należy unikać podawania adrenaliny ze względu na ryzyko wystąpienia odwrotności efektu presyjnego adrenaliny.

Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionych reakcji pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją przez co najmniej 5 dni po przedawkowaniu.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Neuroleptyki: diazepiny, oksazepiny i tiazepiny, kod ATC N05A H02

#### Mechanizm działania

Wykazano, że Leponex jest lekiem przeciwpsychotycznym różnym od klasycznych neuroleptyków.

W badaniach farmakologicznych związek nie powoduje katalepsji, ani nie hamuje stereotypowych zachowań wywołanych przez apomorfinę lub amfetaminę. Charakteryzuje się słabym działaniem blokującym receptory dopaminowe D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> i D<sub>5</sub>, jednak wykazuje silne działanie wobec receptora D<sub>4</sub>.

#### Działanie farmakodynamiczne

Leponex wykazuje silne działanie anty-alfa-adrenergiczne, antycholinergiczne, antyhistaminowe oraz działanie hamujące reakcję pobudzenia. Ma również właściwości antyserotoninergiczne.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W warunkach klinicznych Leponex powoduje szybkie i znaczne uspokojenie oraz ma działanie przeciwpсихotyczne u pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie innymi produktami leczniczymi. W takich przypadkach Leponex okazał się skuteczny w łagodzeniu zarówno pozytywnych jak i negatywnych objawów schizofrenii, głównie w krótkoterminowych próbach klinicznych. W otwartym badaniu klinicznym z udziałem 319 pacjentów opornych na leczenie, którym Leponex podawano przez 12 miesięcy, klinicznie istotną poprawę obserwowano u 37% pacjentów w pierwszym tygodniu leczenia oraz dodatkowo u 44% pacjentów pod koniec 12-miesięcznej terapii. Poprawę rozumiano jako zmniejszenie wyników o około 20% w skali Brief Psychiatric Rating Score (Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej). Ponadto opisano poprawę w niektórych aspektach zaburzeń funkcji poznawczych.

W porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpсихotycznymi Leponex powoduje mniej objawów pozapiramidowych, takich jak ostra dystonia, objawy parkinsonowskie i akatyzja. W przeciwieństwie do klasycznych leków przeciwpсихotycznych, Leponex nie powoduje lub powoduje niewielkie zwiększenie stężenia prolaktyny, co pozwala uniknąć takich działań niepożądanych jak ginekomastia, brak miesiączkowania, mlekotok i impotencja.

Potencjalnie ciężkimi działaniami niepożądanymi wywoływanymi przez Leponex są granulocytopenia i agranulocytoza, występujące z szacunkową częstością odpowiednio 3% i 0,7%. Ze względu na ryzyko tych działań, podawanie produktu leczniczego Leponex należy ograniczyć do pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie i pacjentów z psychozami w przebiegu choroby Parkinsona, u których inne metody leczenia okazały się nieskuteczne (patrz punkt 4.1) i u których można regularnie wykonywać badania hematologiczne (patrz punkty 4.4 i 4.8).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym Leponex jest wchłaniany w 90 do 95%; prędkość i stopień wchłaniania leku są niezależne od przyjmowanego pokarmu.

Leponex podlega efektowi pierwszego przejścia w umiarkowanym stopniu, w wyniku czego jego bezwzględna biodostępność wynosi 50 do 60%.

#### Dystrybucja

W stanie stacjonarnym, w przypadku dawkowania dwa razy na dobę, maksymalne stężenia we krwi osiągnane są po średnio około 2,1 h (zakres: 0,4 do 4,2 h), a objętość dystrybucji wynosi 1,6 l/kg. Leponex wiąże się z białkami osocza w 95%.

#### Metabolizm

Leponex jest niemal całkowicie metabolizowany przed wydaleniem przez CYP1A2 i CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6. Z głównych metabolitów leku, czynny jest jedynie metabolit demetylowy. Jego działanie farmakologiczne przypomina działanie klozapiny, jednak jest ono słabsze i trwa krócej.

#### Eliminacja

Eliminacja leku przebiega dwufazowo, a średni terminalny okres półtrwania wynosi 12 h (zakres: 6 do 26 h). Po podaniu pojedynczych dawek wynoszących 75 mg, średni terminalny okres półtrwania

wynosił 7,9 h; okres ten wydłużył się do 14,2 h po osiągnięciu stanu stacjonarnego przy podawaniu dawek 75 mg codziennie przez 7 dni.

W moczu i kale stwierdza się zaledwie śladowe ilości leku w postaci niezmienionej, około 50% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a 30% - z kałem.

#### Liniowość lub nielineowość

Zwiększenie dawki z 37,5 mg do 75 mg i 150 mg dwa razy na dobę powodowało w stanie stacjonarnym w sposób liniowo proporcjonalny do dawki zwiększenie pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz zwiększenie maksymalnych i minimalnych stężeń w osoczu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi, w oparciu o konwencjonalne badania dotyczące farmakologii bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i działania rakotwórczego (toksyczne działania na reprodukcję, patrz punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Powidon K30

Talk

Skrobia kukurydziana

Laktoza jednowodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/PVC/PVDC lub Al/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 50 tabletek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25 mg: R/1733  
100 mg: R/1192

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 kwietnia 1977  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 marca 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/2018