

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo Leponex lahko povzroči agranulocitozo. Njegova uporaba naj bo omejena na:

- bolnike s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje z antipsihotičnimi zdravili ali ga ne prenašajo, oziroma bolnike s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, kadar drugi načini zdravljenja niso uspešni (glejte poglavje 4.1),
- bolnike, ki imajo na začetku zdravljenja normalne levkocitne izvide (število levkocitov (WBC) $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in absolutno število nevtrofilcev (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)),
- bolnike, pri katerih je mogoče redno spremljati število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev in sicer: enkrat na teden v prvih 18 tednih zdravljenja, nato pa vsaj enkrat na 4 tedne ves čas zdravljenja. Tako spremljanje je potrebno ves čas zdravljenja in še 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leponex (glejte poglavje 4.4).

Zdravniki, ki zdravilo predpisujejo, morajo dosledno upoštevati obvezne varnostne ukrepe. Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika, ki prejema zdravilo Leponex, opomniti, naj nemudoma obvesti lečečega zdravnika, če bi opazil kakršne koli začetne znake okužbe. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki tožijo o težavah, podobnih gripi, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto žrelo oziroma grlo, in pri drugih znakih okužbe, ki bi lahko nakazovali nevtropenijo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Leponex je dovoljeno izdajati le pod strogim zdravniškim nadzorom v skladu z uradnimi priporočili (glejte poglavje 4.4).

Miokarditis

Klozapin povečuje tveganje za miokarditis, ki se je v redkih primerih končal s smrtjo. Tveganje za miokarditis je najbolj povečano v prvih 2 mesecih zdravljenja. Redko so poročali tudi o smrtnih izidih kardiomiopatije (glejte poglavje 4.4).

Na miokarditis in kardiomiopatijo je treba pomisliti pri bolnikih, pri katerih prihaja do persistentne tahikardije v mirovanju, zlasti v prvih 2 mesecih zdravljenja, in/ali do palpitacij, aritmije, bolečine v prsnem košu in simptomov srčnega popuščanja (na primer do nepojasnjene utrujenosti, dispneje, tahipneje) ali do simptomov, ki so podobni tistim pri srčnem infarktu (glejte poglavje 4.4).

Pri sumu na miokarditis ali kardiomiopatijo je treba zdravljenje z zdravilom Leponex takoj prekiniti, in bolnika takoj napotiti h kardiologu (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pri katerih pride do miokarditisa ali kardiomiopatije zaradi klozapina, te učinkovine ne smejo več prejemati (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

1. IME ZDRAVILA

Leponex 100 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 100 mg klozapina.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Vsebuje tudi 192,0 mg laktoze monohidrata na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Rumena, okrogla, ploščata tableta z zaobljenimi robovi. Oznaka "Z/A" in razdelilna zareza na eni strani in napis "CLOZ" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Terapevtsko rezistentna shizofrenija

Zdravilo Leponex je indicirano pri bolnikih s terapevtsko rezistentno shizofrenijo in pri shizofrenih bolnikih, ki imajo zaradi zdravljenja z drugimi antipsihotičnimi zdravili, vključno z atipičnimi, hude nevrološke neželene učinke, ki jih ni mogoče zdraviti.

Terapevtska rezistenca je opredeljena z odsotnostjo zadovoljivega kliničnega izboljšanja kljub predhodnemu zdravljenju z vsaj dvema različnima antipsihotikoma, ki lahko vključujeta tudi katerega od atipičnih antipsihotikov in ju je bolnik jemal dovolj dolgo in v primernem odmerku.

Psihoza v poteku Parkinsonove bolezni

Zdravilo Leponex je indicirano tudi pri bolnikih s psihotičnimi motnjami med potekom Parkinsonove bolezni, kadar standardno zdravljenje ni bilo uspešno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku in pri vsakem bolniku uporabljati najmanjši učinkovit odmerek.

Če bolnik potrebuje odmerek, ki ga ni mogoče doseči s to jakostjo ali to ni praktično, so na voljo druge jakosti tega zdravila.

Da bi kar najbolj zmanjšali tveganja za hipotenzijo, epileptične napade in sedacijo, je treba odmerke previdno titrirati in dnevni odmerek razporediti na dva ali več deljenih odmerkov.

Zdravljenje z zdravilom Leponex je dovoljeno uvesti samo bolnikom s številom levkocitov v krvi (WBC) $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) in z absolutnim številom nevtrofilcev (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) ter znotraj okvira standardiziranih normalnih vrednosti.

Odmerek je treba prilagoditi pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila s farmakodinamičnimi in farmakokinetičnimi interakcijami z zdravilom Leponex, kot so benzodiazepini ali selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (glejte poglavje 4.5).

Prehod z zdravljenja s predhodno uporabljenimi antipsihotiki na zdravljenje z zdravilom Leponex

Na splošno se priporoča, naj se zdravila Leponex ne uporablja v kombinaciji z drugimi antipsihotiki. Kadar nameravamo začeti zdravljenje z zdravilom Leponex pri bolniku, ki se zdravi s peroralnimi antipsihotiki, priporočamo ukinitvev prejšnjega antipsihotika s postopnim zmanjševanjem odmerka.

Priporočeni so naslednji odmerki:

Bolniki s terapevtsko rezistentno shizofrenijo

Začetek zdravljenja

Prvi dan 12,5 mg enkrat ali dvakrat na dan, nato drugi dan 25 mg enkrat ali dvakrat na dan. Če bolnik zdravilo dobro prenaša, je mogoče dnevni odmerek nato počasi zvečevati v korakih po 25 mg do 50 mg, tako da v 2 do 3 tednih doseže raven 300 mg/dan. Če je treba, je mogoče dnevni odmerek nadalje zvečevati v korakih po 50 mg do 100 mg v poltedenskih ali še boljše v tedenskih intervalih.

Razpon terapevtskih odmerkov

Pri večini bolnikov je antipsihotični učinek mogoče pričakovati pri odmerku 200 do 450 mg na dan, razdeljenem v več odmerkov. Celotni dnevni odmerek je mogoče razdeliti v neenake odmerke, pri čemer večji del bolnik vzame zvečer pred spanjem.

Največji odmerek

Da bi dosegli celoten učinek zdravljenja, potrebujejo nekateri bolniki večje odmerke. V takih primerih je dopustno razumno večanje odmerka (ki ne presega 100 mg) do največjega odmerka 900 mg na dan. Pri odmerkih, ki presegajo 450 mg na dan, se je treba zavedati, da lahko v večji meri pride do neželenih učinkov (zlasti do epileptičnih napadov).

Vzdrževalni odmerek

Ko odmerek doseže največji učinek zdravljenja, je pri mnogih bolnikih mogoče stanje učinkovito vzdrževati z manjšimi odmerki. Iz tega razloga je priporočeno previdno postopno zmanjševanje odmerka. Zdravljenje z vzdrževalnim odmerkom mora trajati vsaj 6 mesecev. Če dnevni odmerek ne presega 200 mg, ga lahko bolnik jemlje enkrat na dan, in sicer zvečer.

Zaključek zdravljenja

V primeru načrtovanega zaključka zdravljenja z zdravilom Leponex je priporočeno postopno zmanjševanje odmerka v obdobju 1 do 2 tednov. Če je potrebna nenadna prekinitvev zdravljenja, je treba bolnika skrbno opazovati glede pojavljanja odtegnitvenih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Ponovna uvedba zdravljenja

Pri bolnikih, pri katerih je od zadnjega prejetega odmerka zdravila Leponex minilo več kot 2 dni, je treba zdravljenje prvi dan ponovno začeti z odmerkom 12,5 mg enkrat ali dvakrat na dan. Če bolnik ta odmerek dobro prenese, bo mogoče izvedljivo titriranje odmerka na terapevtsko raven hitreje, kot je priporočeno za začetno zdravljenje. Vendar pa je pri ponovni titraciji odmerka potrebna izredna previdnost pri bolniku, ki je med predhodnim začetnim zdravljenjem doživel zastoj dihanja ali srca (glejte poglavje 4.4), pa je bil kasneje uspešno titriran do terapevtskega odmerka.

Psihoteične motnje med potekom Parkinsonove bolezni, kadar standardno zdravljenje ni bilo uspešno

Začetek zdravljenja

Začetni odmerek, ki ga bolnik vzame zvečer, ne sme preseči 12,5 mg na dan. V nadaljevanju naj zvečevanje odmerka poteka v korakih po 12,5 mg največ dvakrat na teden do največ 50 mg, pri čemer tega odmerka ni priporočljivo doseči pred koncem drugega tedna. Najbolje je, če bolnik celotni dnevni odmerek zdravila vzame v enem odmerku in sicer zvečer.

Razpon terapevtskih odmerkov

Povprečni učinkoviti odmerek je običajno med 25 in 37,5 mg na dan. V primeru, da odmerek 50 mg, ki ga bolnik jemlje vsaj en teden, ne prinaša zadovoljivega odziva na zdravljenje, je mogoče odmerke previdno zvečevati naprej v korakih po 12,5 mg na teden.

Največji odmerek

Odmerek 50 mg na dan je dovoljeno preseči le v izjemnih primerih, nikoli pa ni dovoljeno preseči največjega odmerka 100 mg na dan.

Če pride do ortostatske hipotenzije, prekomerne sedacije ali do zmedenosti, je treba zvečevanje odmerkov omejiti oziroma opustiti. V prvih tednih zdravljenja je treba bolnikom meriti krvni tlak.

Vzdrževalni odmerek

Ko pride do popolne remisije psihotičnih simptomov za vsaj 2 tedna, je mogoče zvečati odmerek antiparkinsonika, če je to indicirano zaradi motoričnega stanja bolnika. Če ta ukrep povzroči ponovitev psihotičnih simptomov, je mogoče odmerek zdravila Leponex zvečevati v korakih po 12,5 mg na teden do največ 100 mg na dan, kar bolnik jemlje v enem ali dveh ločenih odmerkih preko dneva (glejte zgoraj).

Zaključek zdravljenja

Priporočeno je postopno zmanjševanje odmerka v korakih po 12,5 mg v obdobju, ki traja vsaj en teden (še bolje pa dva tedna).

V primeru nevtropenije ali agranulocitoze je treba zdravljenje prekiniti takoj (glejte poglavje 4.4). V takem primeru je nujno skrbno psihiatrično opazovanje bolnika, saj se simptomi lahko hitro ponovijo.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter je pri odmerjanju zdravila Leponex potrebna previdnost, redno pa je treba spremljati tudi vrednosti testov delovanja jeter (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki

Študij pri pediatričnih bolnikih niso izvajali. Varnost in učinkovitost zdravila Leponex pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 16 let, nista ugotovljeni. Zdravilo se ne sme uporabljati pri tej skupini bolnikov, dokler ne bo na voljo več podatkov.

Bolniki, ki so stari 60 let ali več

Za začetek zdravljenja priporočamo posebno majhne odmerke (12,5 mg prvi dan v enem odmerku), v nadaljevanju zdravljenja dnevne odmerke ne smemo povečevati za več kot 25 mg na dan.

Način uporabe

Zdravilo Leponex je namenjeno peroralni uporabi.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- bolniki, pri katerih ni možno opravljati rednih preiskav krvi
- anamneza toksične ali idiosinkratične granulocitopenije/agranulocitoze (z izjemo granulocitopenije/agranulocitoze zaradi predhodne kemoterapije)
- anamneza agranulocitoze zaradi zdravila Leponex
- zdravljenja z zdravilom Leponex ni dovoljeno začeti ob sočasni uporabi učinkovin, za katere je znano, da s precejšnjo verjetnostjo povzročajo agranulocitozo; bolnikom je treba preprečiti, da bi sočasno uporabljali depo obliko katerega od antipsihotikov
- okvarjeno delovanje kostnega mozga
- neurejena epilepsija

- alkoholne in druge toksične psihoze, zastrupitev z zdravili, komatozna stanja
- cirkulatorni kolaps in/ali depresija centralnega živčevja iz kakršnega koli vzroka
- huda ledvična ali srčna obolenja (na primer miokarditis)
- aktivna bolezen jeter, povezana z navzeo, anoreksijo ali ikterusom; progresivna bolezen jeter, odpoved jeter
- paralitični ileus

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Agranulocitoza

Zdravilo Leponex lahko povzroča agranulocitozo. Odkar je uvedeno določanje števila levkocitov (WBC) in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC), sta se pri bolnikih z začetkom razvoja agranulocitoze izrazito znižali pogostnost izražene agranulocitoze in umrljivost. Iz tega razloga so naslednji previdnostni ukrepi obvezni, izvajati pa jih je treba v skladu z uradnimi priporočili.

Zaradi tveganja, ki je povezano z zdravilom Leponex, je uporaba tega zdravila omejena na bolnike, pri katerih je tako zdravljenje indicirano, kot je opisano v poglavju 4.1, poleg tega pa:

- imajo na začetku zdravljenja normalne levkocitne izvide (število levkocitov $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in absolutno število nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)),
- in pri katerih je mogoče redno spremljati število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev in sicer: enkrat na teden v prvih 18 tednih zdravljenja, nato pa vsaj enkrat na 4 tedne. Tako spremljanje je potrebno ves čas zdravljenja in še 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leponex.

Pred začetkom zdravljenja s klozapinom morajo bolniki opraviti preiskavo krvi (glejte pri navedbi "agranulocitoza") in telesni pregled ter zdravniku podati anamnezo. Bolnike z anamnezo srčne bolezni ali nenormalnimi izvidi srca pri telesnem pregledu je treba napotiti k specialistu, da bo opravil nadaljnje preiskave, med katerimi je lahko EKG. Takega bolnika je primerno zdraviti samo v primeru, da pričakovane koristi nedvomno presegajo tveganja (glejte poglavje 4.3). Lečeči zdravnik mora pretehtati možnost, da pred zdravljenjem izvede EKG preiskavo.

Zdravnik, ki zdravilo predpisuje, mora dosledno upoštevati obvezne varnostne ukrepe.

Pred začetkom zdravljenja mora zdravnik po svojih najboljših močeh preveriti, ali je pri bolniku že kdaj prišlo do tako hude neželene hematološke reakcije na klozapin, da je bilo treba prekiniti zdravljenje. Zdravnik sme predpisati samo toliko zdravila, kolikor ga bolnik potrebuje v obdobju med dvema preiskavama krvne slike.

Uporabo zdravila Leponex je treba takoj prekiniti, če se kadar koli v času zdravljenja zniža bodisi število levkocitov (WBC) pod $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali pa absolutno število nevtrofilcev (ANC) pod $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Bolniki, pri katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Leponex zaradi znižanega števila levkocitov ali znižanega absolutnega števila nevtrofilcev, ne smejo več prejemati zdravila Leponex.

Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika, ki prejema zdravilo Leponex, opomniti, naj nemudoma obvesti lečečega zdravnika, če opazi kakršne koli začetne znake okužbe. Posebna pozornost je potrebna pri bolnikih, ki tožijo o težavah, podobnih gripi, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto žrelo oziroma grlo, in pri drugih znakih okužbe, ki bi lahko nakazovali nevtropenijo. Bolnike in njihove negovalce je treba poučiti, da morajo v primeru katerega od navedenih simptomov takoj poskrbeti za pregled krvne slike. Priporočeno je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, shranjujejo vse bolnikove izvide krvnih slik in uredijo vse, kar je potrebno, da tak bolnik v prihodnje ne bi pomotoma prejel zdravila Leponex.

Bolnike z anamnezo primarne okvare kostnega mozga je primerno zdraviti samo, če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Leponex jih mora natančno pregledati hematolog.

Bolnikom, ki imajo nizko število levkocitov zaradi benigne etnične nevtropenije, je treba posvetiti posebno pozornost. Pri takih bolnikih je dovoljeno začeti zdravljenje z zdravilom Leponex samo s privolitvijo hematologa.

Določanje števila levkocitov (WBC) in absolutnega števila nevtrofilcev (ANC)

Bolniku je treba določiti število levkocitov in diferencialno krvno sliko v 10 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom Leponex, s čimer je mogoče zagotoviti, da zdravilo Leponex prejmejo samo bolniki z normalnim številom levkocitov in normalnim absolutnim številom nevtrofilcev (s številom levkocitov $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in z absolutnim številom nevtrofilcev $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)). V začetku zdravljenja z zdravilom Leponex je treba v prvih 18 tednih število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev določati in spremljati redno vsak teden, nato pa ves čas zdravljenja vsaj enkrat na štiri tedne.

Spremljanje krvne slike je potrebno ves čas zdravljenja in še 4 tedne po popolni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leponex oziroma do normalizacije krvne slike (glejte odstavek "Znižano število levkocitov/znižano absolutno število nevtrofilcev"). Ob vsakem kontrolnem pregledu je treba bolnika opozoriti, da se mora posvetovati s svojim zdravnikom takoj, ko opazi znake kakršne koli okužbe, zvišano telesno temperaturo, vneto grlo oziroma žrelo ali druge gripi podobne simptome. Če se pojavijo kakršni koli znaki ali simptomi okužbe, je treba nemudoma določiti število levkocitov in diferencialno krvno sliko.

Znižano število levkocitov/znižano absolutno število nevtrofilcev

Če se med zdravljenjem z zdravilom Leponex zniža bodisi število levkocitov na vrednost med $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) in $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali absolutno število nevtrofilcev na vrednost med $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) in $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), je treba izvajati hematološke preiskave vsaj dvakrat tedensko, dokler se bolnikovo število levkocitov ne ustali na vrednosti v okviru $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$), absolutno število nevtrofilcev pa v okviru $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$) ali na višjih vrednostih.

Uporabo zdravila Leponex je treba obvezno takoj prekiniti, če se v času zdravljenja zniža bodisi število levkocitov pod $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) ali pa absolutno število nevtrofilcev pod $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). V teh primerih je treba po prekinitvi zdravljenja vsak dan določati število levkocitov in diferencialno krvno sliko, bolnike pa opazovati glede morebitnih gripi podobnih simptomov ali drugih simptomov, ki bi lahko kazali na prisotnost okužbe. Hematološke izvide je priporočeno potrditi z dvakratnim določanjem krvne slike v dveh zaporednih dneh, vendar je treba zdravljenje z zdravilom Leponex prekiniti že po prvem izvidu krvne slike.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leponex je treba spremljati hematološke izvide do hematološkega okrevanja.

Preglednica 1

Število krvnih celic		Potreben ukrep
število levkocitov/ mm^3 (/l)	absolutno število nevtrofilcev/ mm^3 (/l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Leponex
med ≥ 3000 in < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ in $< 3,5 \times 10^9$)	med ≥ 1500 in < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ in $< 2,0 \times 10^9$)	nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Leponex; preiskavo krvi mora zdravnik opraviti dvakrat na teden do stabilizacije ali izboljšanja
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	takojšnja prekinitvev zdravljenja z zdravilom Leponex; preiskavo krvi mora zdravnik opraviti vsak dan do izboljšanja hematoloških nepravilnosti; prav tako mora bolnika spremljati glede okužb; tak bolnik ne sme več prejemati zdravila Leponex

Če se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leponex nadalje zniža bodisi število levkocitov pod $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) ali absolutno število nevtrofilcev pod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), mora zdravljenje bolnika prevzeti izkušen hematolog.

Prekinitvev zdravljenja iz hematoloških razlogov

Bolniki, pri katerih je do prekinitve zdravljenja z zdravilom Leponex prišlo zaradi znižanega števila levkocitov ali znižanega absolutnega števila nevtrofilcev (glejte zgoraj), ne smejo nikoli več prejemati zdravila Leponex.

Priporočeno je, da zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, shranjujejo vse bolnikove izvide krvnih slik in uredijo vse, kar je potrebno, da tak bolnik v prihodnje ne bi pomotoma prejel zdravila Leponex.

Prekinitev zdravljenja iz drugih razlogov

Bolnikom, ki so prejemali zdravilo Leponex več kot 18 tednov in so zdravljenje prekinili za več kot 3 dni, a za manj kot 4 tedne, je treba število levkocitov in absolutno število nevtrofilcev določati enkrat tedensko še naslednjih 6 tednov. Če ne pride do hematoloških nepravilnosti, je nato spet mogoče spremljati krvno sliko v intervalih, ki niso daljši od 4 tednov. Če je bilo zdravljenje z zdravilom Leponex prekinjeno za 4 tedne ali dlje, je tedensko spremljanje potrebno še naslednjih 18 tednov zdravljenja, odmerek pa je treba ponovno titrirati (glejte poglavje 4.2).

Drugi previdnostni ukrepi

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Eozinofilija

Če pride do **eozinofilije**, je priporočena prekinitev zdravljenja z zdravilom Leponex, ko se število eozinofilcev zviša nad $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/l$). Z zdravljenjem je primerno znova začeti šele, ko se število eozinofilcev zniža pod $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$).

Trombocitopenija

Če pride do **trombocitopenije**, je priporočena prekinitev zdravljenja z zdravilom Leponex, ko se število trombocitov zniža pod $50000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$).

Srčnožilne bolezni

Pri zdravljenju z zdravilom Leponex se lahko pojavi **ortostatska hipotenzija**, bodisi s sinkopo ali brez nje. Redko je lahko kolaps zelo globok in se lahko konča z zastojem srca in/ali dihanja. Do takih dogodkov pogosteje pride pri sočasni uporabi benzodiazepina ali drugega psihotropnega sredstva (glejte poglavje 4.5) in med začetnim prilagajanjem odmerka v povezavi s hitrim zvečevanjem odmerka. V zelo redkih primerih je do tega prišlo že po prvem odmerku. Zato je pri bolnikih, ki začinjajo zdravljenje z zdravilom Leponex, potreben skrben zdravniški nadzor. Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je v prvih tednih zdravljenja potrebno merjenje krvnega tlaka v stoječem in ležečem položaju.

Analiza baz varnostnih podatkov kaže, da je uporaba zdravila Leponex lahko povezana s povečanim tveganjem za **miokarditis**, zlasti v prvih dveh mesecih zdravljenja, lahko pa tudi sicer kadar koli med zdravljenjem. V nekaterih primerih se je miokarditis končal s smrtjo. V povezavi z uporabo zdravila Leponex so poročali tudi o **perikarditisu/perikardialnem izlivu** in o **kardiomiopatiji**. Tudi med temi primeri je bilo nekaj smrtnih. Na miokarditis ali kardiomiopatijo je treba pomisliti pri bolnikih, pri katerih prihaja do persistentne tahikardije v mirovanju, zlasti v prvih 2 mesecih zdravljenja, in/ali do palpitacij, aritmije, bolečine v prsnem košu in drugih znakov ali simptomov srčnega popuščanja (na primer do nepojasnjene utrujenosti, dispneje, tahipneje) ali do simptomov, ki so podobni tistim pri srčnem infarktu. Med simptomi, ki so lahko prisotni poleg navedenih, so tudi gripi podobni simptomi. Pri sumu na miokarditis ali kardiomiopatijo je treba zdravljenje z zdravilom Leponex takoj prekiniti in bolnika takoj napotiti h kardiologu.

Pri bolnikih, pri katerih je pri zdravljenju z zdravilom Leponex diagnosticirana kardiomiopatija, se lahko pojavi insuficienca mitralne zaklopke. V primerih kardiomiopatije, povezane z zdravljenjem z zdravilom Leponex, so poročali o mitralni insuficienci. V teh primerih insuficiencie mitralne zaklopke so poročali o blagi ali zmerni mitralni regurgitaciji na dvodimenzionalni ehokardiografiji (2DEcho) (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, pri katerih pride do miokarditisa ali kardiomiopatije zaradi klopazina, ne smejo več prejemati zdravila Leponex.

Miokardni infarkt

V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih **miokardnega infarkta**, vključno s smrtnimi primeri. Pri večini opisanih primerov je bilo težko določiti vzročno povezanost z zdravilom zaradi resnih že prej prisotnih srčnih bolezni in precejšnje verjetnosti drugih vzrokov miokardnega infarkta.

Podaljšanje intervala QT

Kot velja tudi za druge antipsihotike, je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov z ugotovljenimi srčnožilnimi boleznimi ali z družinsko anamnezo **podaljšanja intervala QT**.

Kot velja tudi za druge antipsihotike, je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila Leponex skupaj z zdravili, za katere je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT.

Cerebrovaskularni neželeni dogodki

Približno 3-krat večje tveganje za **cerebrovaskularne neželene dogodke** so opazili v randomiziranem, s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju, pri bolnikih z demenco, ki so uporabljali nekatere atipične antipsihotike. Mehanizem povečanja tega tveganja ni znan. Povečanega tveganja pri drugih antipsihotikih oziroma drugih populacijah bolnikov ni mogoče izključiti. Pri uporabi zdravila Leponex pri bolnikih z dejavniki tveganja za možgansko kap je potrebna previdnost.

Tveganje za tromboembolizem

Ker je zdravilo Leponex lahko povezano s **tromboembolijo**, se je treba imobilizaciji bolnikov izogibati. V povezavi z antipsihotiki so poročali o primerih venskega tromboembolizma (VTE = venous thromboembolism). Ker imajo bolniki, zdravljeni z antipsihotiki, pogosto prisotne faktorje tveganja za VTE, je pred in med zdravljenjem z zdravilom Leponex potrebno identificirati vse možne faktorje in ustrezno ukrepati.

Epileptični napadi

Bolnike z anamnezo epileptičnih napadov je treba med zdravljenjem z zdravilom Leponex natančno opazovati, saj so poročali o epileptičnih napadih, do katerih je prišlo v odvisnosti od velikosti odmerka. V takem primeru je treba zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2) in po potrebi začeti z antikonvulzivnim zdravljenjem.

Antiholinergično delovanje

Zdravilo Leponex deluje antiholinergično, kar lahko povzroča različne neželene učinke po vsem telesu. Bolnike s **povečano prostato** in z **glavkomom z zaprtim zakotjem** je treba skrbno spremljati. Zdravilo Leponex verjetno zaradi svojih antiholinergičnih lastnosti povzroča **motnje črevesne peristaltike** različnih stopenj, ki segajo od **obstipacije** do **črevesne zapore, impaktiranega blata, paralitičnega ileusa, megakolona in črevesnega infarkta/ishemije** (glejte poglavje 4.8). V redkih primerih so se taki primeri končali s smrtjo. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druga zdravila, za katere je znano, da povzročajo obstipacijo (zlasti zdravila z antiholinergičnim delovanjem, kot so nekateri antipsihotiki, antidepresivi in antiparkinsoniki). Prav tako je potrebna posebna previdnost pri bolnikih, ki so že imeli katero od bolezni debelega črevesa ali so prestali operacijo v spodnjem delu trebuha, saj lahko pride do poslabšanja bolezni oziroma stanja. Zelo pomembno je obstipacijo prepoznati in jo aktivno zdraviti.

Zvišana telesna temperatura

Med zdravljenjem z zdravilom Leponex lahko pri bolnikih pride do prehodnega **zvišanja telesne temperature** nad 38 °C, najpogosteje v prvih 3 tednih zdravljenja. To zvišanje telesne temperature je navadno benigno. V nekaterih primerih je lahko povezano z zvišanjem ali znižanjem števila levkocitov. Bolnike z zvišano telesno temperaturo je treba skrbno pregledati in izključiti možnost okužbe ali razvoja agranulocitoze kot možnih vzrokov za zvišano telesno temperaturo. Pri zelo zvišani telesni temperaturi je treba pomisliti na možnost **nevroleptičnega malignega sindroma** (NMS). V primeru potrjene diagnoze nevroleptičnega malignega sindroma je treba takoj ukiniti zdravilo Leponex in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

Padci

Zdravilo Leponex lahko povzroči epileptične napade, zaspanost, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnost, kar lahko povzroči padce in posledično zlome ali druge poškodbe. Pri bolnikih z boleznimi, stanji ali zdravili, ki bi lahko poslabšali te učinke, ocenite tveganje za padce na začetku zdravljenja z antipsihotiki in ponavljajoče pri bolnikih z dolgoročno antipsihotično terapijo.

Presnovne spremembe

Atipične antipsihotike, med katere sodi tudi zdravilo Leponex, povezujejo s presnovnimi spremembami, ki lahko povečajo tveganje za srčnožilne oziroma cerebrovaskularne zaplete. Te presnovne spremembe lahko vključujejo hiperglikemijo, dislipidemijo in pridobivanje telesne mase. Glede presnovnih sprememb kaže vsak posamezen atipični antipsihotik v skupini svojstven profil tveganj, ki jih povzroča.

Hiperglikemija

Med zdravljenjem s klozapinom so redko poročali o moteni toleranci za glukozo in/ali o razvoju nove oziroma poslabšanju že prisotne sladkorne bolezni. Niso še ugotovili, kakšen naj bi bil mehanizem morebitne vzročne povezave z zdravilom. Pri bolnikih brez hiperglikemije v anamnezi so poročali o zelo redkih primerih hude hiperglikemije s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo, od katerih se jih je nekaj končalo s smrtjo. Kasneje zbrani podatki so pokazali, da je motena toleranca za glukozo po prekinitvi zdravljenja s klozapinom izzvenela in se znova pojavila po ponovni uvedbi klozapina. Bolnike, ki imajo potrjeno diagnozo sladkorne bolezni in začnejo zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki, je treba redno spremljati in biti pozoren na morebitno poslabšanje urejenosti glikemije. Bolnikom, ki imajo dejavnike tveganja za sladkorno bolezen (na primer debelost ali družinsko anamnezo sladkorne bolezni) in začnejo zdravljenje z atipičnimi antipsihotiki, je treba na začetku zdravljenja in periodično med zdravljenjem izmeriti vrednost glukoze v krvi na tešče. Bolnikom, pri katerih med zdravljenjem z atipičnimi antipsihotiki pride do simptomov hiperglikemije, je treba izmeriti vrednost glukoze v krvi na tešče. V nekaterih primerih je po prekinitvi uporabe atipičnih antipsihotikov hiperglikemija izzvenela, nekateri bolniki pa so kljub ukinitvi zdravila, ki naj bi povzročalo težave, potrebovali nadaljnje antidiabetično zdravljenje. Pri bolnikih, pri katerih aktivno zdravljenje hiperglikemije z zdravili ni uspešno, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s klozapinom.

Dislipidemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z atipičnimi antipsihotiki, med katere sodi tudi zdravilo Leponex, so opažali neželene spremembe vrednosti lipidov. Pri bolnikih, ki uporabljajo klozapin, je priporočeno klinično spremljanje, vključno z določanjem izhodiščne vrednosti lipidov in s periodičnimi kontrolnimi meritvami vrednosti lipidov.

Povečanje telesne mase

Pri bolnikih, ki so uporabljali atipične antipsihotike, med katere sodi tudi zdravilo Leponex, so opažali povečanje telesne mase. Priporočeno je klinično spremljanje telesne mase.

Povratni učinek in odtegnitveni simptomi

Po nenadni prekinitvi zdravljenja s klozapinom so poročali o akutni odtegnitveni reakciji, zato je pri prekinitvi priporočeno postopno zmanjševanje odmerka. Če je nenadna prekinitev nujno potrebna (na primer zaradi levkopenije), je treba bolnika skrbno opazovati glede morebitne ponovitve psihotičnih simptomov in povratnih holinergičnih simptomov, kot so obilno znojenje, glavobol, navzea, bruhanje in diareja.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Bolniki z razvito stabilno boleznijo jeter lahko jemljejo zdravilo Leponex, vendar morajo redno opravljati teste jetrne funkcije. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Leponex razvijejo simptomi možne **disfunkcije jeter**, na primer navzea, bruhanje in/ali anoreksija, je treba nemudoma opraviti teste jetrne funkcije. Če je zvišanje vrednosti klinično pomembno (več kot 3-krat pod mejo normale) ali se pojavijo simptomi zlatenice, moramo zdravljenje z zdravilom Leponex prekiniti. Zdravljenje lahko začnemo znova šele, ko se rezultati jetrnih funkcijskih testov povrnejo na normalo (glejte poglavje 4.2, Ponoven začetek zdravljenja). Pri teh bolnikih je po ponovni uvedbi zdravila Leponex potrebno skrbno spremljati delovanje jeter.

Bolniki, ki so stari 60 let ali več

Pri bolnikih, ki so stari 60 let ali več, je za začetek zdravljenja priporočena uporaba manjšega odmerka (glejte poglavje 4.2).

Pri zdravljenju z zdravilom Leponex lahko pride do ortostatske hipotenzije, poročali so tudi o tahikardiji, ki je lahko dolgotrajna. Za tako delovanje zdravila Leponex so lahko bolj dovzetni bolniki, ki so stari 60 let ali več, zlasti tisti s slabšo kardiovaskularno funkcijo.

Poleg tega so bolniki, ki so stari 60 let ali več, lahko še posebno dovzetni za antiholinergične učinke zdravila Leponex, kot sta zastoj urina in obstipacija.

Povečana umrljivost pri starejših ljudeh z demenco

Podatki dveh velikih opazovalnih študij kažejo, da je pri starejših ljudeh, ki imajo demenco in prejemajo antipsihotike, tveganje za smrt nekoliko povečano v primerjavi s tistimi, ki ne prejemajo antipsihotikov. Podatki ne zadoščajo za zanesljivo in natančno oceno velikosti tveganja, pa tudi vzrok povečanja navedenega tveganja ni znan.

Zdravilo Leponex ni odobreno za zdravljenje vedenjskih motenj v povezavi z demenco.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindikacije za sočasno uporabo

Sočasno z zdravilom Leponex se ne sme uporabljati učinkovin, za katere je zelo verjetno, da lahko povzročijo depresijo kostnega mozga (glejte poglavje 4.3).

Sočasno z zdravilom Leponex se ne sme uporabljati dolgodelujočih antipsihotikov v depo oblikah (ki lahko zavirajo delovanje kostnega mozga), saj jih ni mogoče hitro odstraniti iz telesa, kadar je to potrebno, na primer v primeru nevtropenije (glejte poglavje 4.3).

Sočasno z zdravilom Leponex se ne sme uživati alkohola, ker lahko pride do izrazitejše sedacije.

Previdnostni ukrepi s prilagajanjem odmerkov

Zdravilo Leponex lahko okrepi centralno delovanje zdravil, ki zavirajo delovanje centralnega živčevja, kot so narkotiki, antihistaminiki in benzodiazepini. Pri uvajanju zdravila Leponex bolnikom, ki jemljejo benzodiazepine ali katero drugo psihotropno zdravilo, je priporočena posebna previdnost. Pri teh bolnikih lahko pride do povečanega tveganja za cirkulatorni kolaps, ki je v redkih primerih lahko močno izražen in se lahko konča z zastojem srca in/ali dihanja. Ni znano, ali bi zastoj srca oziroma dihanja lahko preprečili s prilagajanjem odmerka.

Pri sočasni uporabi učinkovin z antiholinergičnim ali hipotenzivnim delovanjem oziroma učinkovin, ki zavirajo dihanje, je zaradi možnosti aditivnega delovanja previdnost bistvenega pomena.

Zdravilo Leponex lahko zaradi svojih anti- α -adrenergičnih lastnosti zmanjša hipertenzivni učinek noradrenalina ali drugih zdravil s pretežno α -adrenergičnim delovanjem in nasprotuje presorskemu delovanju adrenalina.

Sočasna uporaba učinkovin, za katere je znano, da zavirajo aktivnost nekaterih izoencimov citokroma P450, lahko zveča koncentracijo klopazina v plazmi, tako da je v nekaterih primerih treba zmanjšati odmerek klopazina, da bi preprečili neželene učinke. To je zlasti pomembno pri uporabi zaviralcev CYP1A2, kot so kofein (glejte spodaj), perazin in selektivni zaviralec ponovnega privzema serotonina fluvoksamin. Nekateri drugi zaviralci ponovnega privzema serotonina, kot so fluoksetin, paroksetin in v manjši meri sertralin, so zaviralci CYP2D6 in zato so pri njih pomembnejše farmakokinetične interakcije s klopazinom manj verjetne. Prav tako so le malo verjetne farmakokinetične interakcije z zaviralci CYP3A4, kot so azolni antimikotiki, cimetidin, eritromicin in zaviralci proteaz, čeprav so poročali o nekaterih. Hormonski kontraceptivi (vključno s kombinacijami estrogena in progesterona in tistimi, ki vsebujejo samo progesteron) so zaviralci CYP 1A2, CYP 3A4 in CYP 2C19. Zato je ob začetku ali prekinitvi jemanja hormonskih kontraceptivov v nekaterih

primerih treba prilagoditi odmerjanje klopazina glede na individualne zdravstvene potrebe. Ker vnos kofeina zveča koncentracijo klopazina v plazmi, 5-dnevno obdobje brez kofeina pa jo zmanjša za skoraj 50 %, je pri spreminjanju navad pri uživanju kofeina v nekaterih primerih treba spremeniti odmerjanje klopazina. Pri nenadni opustitvi kajenja se lahko koncentracija klopazina v plazmi zveča, kar lahko poveča obseg neželenih učinkov.

Poročali so o primerih interakcije med citalopramom in klopazinom, kar bi lahko povečalo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča klopazin. Narave te interakcije še niso povsem pojasnili.

Sočasna uporaba učinkovin, za katere vemo, da inducirajo encime citokroma P450, lahko zmanjša koncentracijo klopazina v plazmi, s tem pa tudi zmanjša njegovo učinkovitost. Med učinkovinami, za katere je znano da inducirajo aktivnost encimov citokroma P450 in za katere so poročali o interakcijah s klopazinom, so na primer karbamazepin (ki ga ni primerno uporabljati sočasno s klopazinom, ker lahko zavira delovanje kostnega mozga), fenitoin in rifampicin. Znani induktorji CYP1A2, kot je omeprazol, lahko zmanjšajo koncentracijo klopazina. Pri uporabi v kombinaciji z navedenimi učinkovinami je treba upoštevati, da se učinkovitost klopazina lahko zmanjša.

Drugo

Sočasna uporaba litija ali drugih zdravil, ki delujejo na centralno živčevje, lahko poveča tveganje za razvoj nevroleptičnega malignega sindroma (NMS).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Leponex skupaj z valprojsko kislino, obstajajo redka, a resna poročila o epileptičnih napadih, med drugim tudi o začetku epileptičnih napadov pri bolnikih brez epilepsije in o posameznih primerih delirija. Ti učinki so lahko posledica farmakodinamske interakcije, katere mehanizem ni ugotovljen.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi učinkovinami, ki so bodisi zaviralci ali induktorji izoencimov citokroma P450. S tricikličnimi antidepresivi, s fenotiazini in z antiaritmiki skupine 1c, za katere je znano, da se vežejo na citokrom P450 2D6, doslej niso opazili klinično pomembnih interakcij.

Kot velja za druge antipsihotike, je potrebna previdnost pri predpisovanju zdravila Leponex sočasno z zdravili, za katere je znano, da podaljšujejo interval QTc ali povzročajo neravnovesje elektrolitov.

V spodnji preglednici 2 je prikazan splošen pregled interakcij, ki naj bi bile pri zdravilu Leponex najpomembnejše. Ta seznam ni dokončen.

Preglednica 2: Pregled najbolj pogostih interakcij z zdravilom Leponex

Zdravilo	Interakcija	Opombe
zaviralci kostnega mozga (na primer karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamidi (na primer kotrimoksazol), pirazolonski analgetiki (na primer fenilbutazon), penicilamin, citotoksična zdravila in dolgodelujoči antipsihotiki v obliki depo injekcij	Interakcija poveča tveganje za supresijo kostnega mozga in/ali stopnjo le te.	Zdravila Leponex ni dovoljeno uporabljati sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da lahko zavirajo delovanje kostnega mozga (glejte poglavje 4.3).
benzodiazepini	Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za cirkulatorni kolaps, ki se lahko konča z zastojem srca in/ali dihanja.	Čeprav pride do tega le redko, je pri sočasni uporabi teh zdravil priporočena previdnost. Podatki iz poročil kažejo, da do zastoja dihanja in kolapsa pogosteje pride na začetku uporabe te

		kombinacije zdravil oziroma pri dodajanju zdravila Leponex bolniku z ustaljeno shemo zdravljenja z benzodiazepinom.
antiholinergiki	Zdravilo Leponex krepi delovanje teh zdravil z aditivnim antiholinergičnim delovanjem.	Bolnike je treba opazovati glede antiholinergičnih neželenih učinkov, npr. obstipacije, zlasti če uporabljajo zdravilo za pomoč pri umirjanju hipersalivacije.
antihipertenzivi	Zdravilo Leponex lahko okrepi hipotenzivno delovanje teh zdravil zaradi svojega antagonističnega delovanja na simpatikomimetike.	Pri sočasni uporabi zdravila Leponex z antihipertenzivi je priporočena previdnost. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipotenzijo, zlasti v obdobju začetnega titriranja odmerka.
alkohol, zaviralci monoamino oksidaze, zaviralci centralnega živčevja, vključno z narkotiki in benzodiazepini	Okrepi centralno delovanje. V kombinaciji s temi zdravili dodatno zavira delovanje centralnega živčevja in vpliva na izvajanje kognitivnih in motoričnih dejavnosti.	Pri sočasni uporabi zdravila Leponex z drugimi zdravili, ki delujejo na centralno živčevje, je priporočena previdnost. Bolnike je treba opozoriti na možnost dodatnega sedativnega delovanja in jim odsvetovati vožnjo motornega vozila in upravljanje s stroji.
učinkovine, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine (na primer varfarin in digoksin)	Zdravilo Leponex lahko povzroči zvečano koncentracijo teh učinkovin v plazmi, ker jih izpodriva z beljakovin v plazmi.	Bolnike je treba opazovati glede neželenih učinkov zaradi teh učinkovin in po potrebi prilagoditi odmerke učinkovin, ki se vežejo na beljakovine.
fenitoin	Pri bolniku, ki prejema zdravilo Leponex, lahko dodajanje fenitoina povzroči zmanjšanje koncentracije klopazina v plazmi.	Če je uporaba fenitoina nujna, je treba bolnika natančno opazovati glede slabšanja ali ponovitve psihotičnih simptomov.
litij	Sočasna uporaba lahko poveča tveganje za razvoj nevroleptičnega malignega sindroma (NMS).	Bolnika je treba opazovati glede znakov in simptomov nevroleptičnega malignega sindroma.
učinkovine, ki inducirajo CYP1A2 (na primer omeprazol)	Sočasna uporaba lahko zmanjša koncentracijo klopazina.	Treba je upoštevati možnost manjše učinkovitosti klopazina.
učinkovine, ki zavirajo CYP1A2, na primer fluvoksamin, kofein, ciprofloksacin, perazin ali hormonski kontraceptivi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Sočasna uporaba lahko zveča koncentracijo klopazina.	Lahko pride do povečanega obsega neželenih učinkov. Pozornost je potrebna tudi pri prekinitvi sočasne uporabe zdravila, ki zavira CYP1A2 ali CYP3A4, saj takrat lahko pride do zmanjšanja koncentracije klopazina. Učinek zaviranja CYP2C19 je lahko zelo majhen.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za klopapin je na voljo le omejen obseg kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so mu bile izpostavljene. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Pri novorojenčkih, ki so bili v tretjem trimesečju nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Leponex), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, ki se po porodu razlikujejo po izrazitosti in trajanju. Pri teh novorojenčkih so poročali o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, dihalni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je potrebno novorojenčke skrbno nadzorovati.

Dojenje

Raziskave na živalih kažejo, da klopapin prehaja v materino mleko in vpliva na dojenega otroka, zato matere, ki prejemajo zdravilo Leponex, ne smejo dojiti.

Plodnost

Maloštevilni podatki o vplivu klopapina na plodnost pri ljudeh ne omogočajo postavljanja zaključkov. Pri podganjih samcih in samicah klopapin ni vplival na plodnost pri odmerjanju do 40 mg/kg, kar pri ljudeh ustreza odmerku 6,4 mg/kg oziroma približno eni tretjini najvišjega dovoljenega odmerka za odraslega človeka.

Ženske, ki lahko zanosijo

Pri prehodu z drugih antipsihotikov na zdravilo Leponex se lahko spet vzpostavi normalna menstruacija, zato je pri ženskah, ki lahko zanosijo, treba poskrbeti za ustrezno kontracepcijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker zdravilo Leponex deluje sedativno in znižuje prag vzdražnosti za epileptični napad, se morajo bolniki izogibati opravljanju dejavnosti, kot sta vožnja motornega vozila in upravljanje strojev, zlasti v prvih tednih zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Večino neželenih učinkov klopapina, razen nagnjenosti k povzročanju agranulocitoze, je mogoče predvideti iz njegovih farmakoloških lastnosti (glejte poglavje 4.4). Zaradi tveganja mora njegova uporaba ostati omejena na bolnike s terapevtsko rezistentno shizofrenijo in tiste s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, kadar drugi načini zdravljenja niso uspešni. Pri tem so preiskave krvi obvezen del oskrbe bolnika, ki prejema klopapin, zdravnik pa mora pomisliti tudi na možnost redkih, a resnih neželenih učinkov, ki jih na zgodnji stopnji lahko odkrije samo s pozornim opazovanjem in spraševanjem bolnika in tako prepreči, da bi bolnik zbolel ali umrl.

Najbolj resni neželeni učinki, do katerih pride pri uporabi klopapina, so agranulocitoza, epileptični napadi, srčnožilni zapleti in zvišana telesna temperatura (glejte poglavje 4.4). Najbolj pogosti neželeni učinki pa so zaspanost/sedacija, omotičnost, tahikardija, zaprtje in hipersalivacija.

Podatki na osnovi izkušenj iz kliničnih študij kažejo, da so deleži bolnikov, ki prekinejo zdravljenje zaradi neželenega dogodka, kamor štejemo samo tiste, ki jih je upravičeno mogoče pripisati klopapinu, zelo različni (od 7,1 do 15,6 %). Med pogostejšimi dogodki, ki veljajo za vzrok prekinitve zdravljenja, so levkopenija, somnolenca, omotičnost (kamor ne sodi vrtoglavica) in psihotične motnje.

Kri in limfatični sistem

Zdravljenje z zdravilom Leponex je tesno povezano s tveganjem za razvoj granulocitopenije in agranulocitoze. Kljub temu, da po prenehanju zdravljenja agranulocitoza večinoma izzveni, se lahko zgodi tudi, da se razvije v sepso in konča s smrtjo. Ker je za preprečevanje razvoja življenjsko nevarne agranulocitoze potrebna takojšnja prekinitve zdravljenja, je spremljanje števila levkocitov v krvi obvezno (glejte poglavje 4.4). V preglednici 3 je povzeta pogostnost agranulocitoze v posameznih obdobjih zdravljenja z zdravilom Leponex.

Preglednica 3: Ocena pogostnosti agranulocitoze¹

Obdobje zdravljenja	Pogostnost agranulocitoze na 100.000 oseb-tednov ² opazovanja
od začetka zdravljenja do konca 18. tedna	32,0
19.-52. teden	2,3
od 53. tedna dalje	1,8

¹ po izkušnjah, zbranih med leti 1989 in 2001 v okviru britanskega doživljenjskega registra Službe za spremljanje bolnikov z zdravilom Leponex

² enota oseba-čas je vsota posameznih časovnih enot, ko so bili bolniki iz registra izpostavljeni zdravilu Leponex, preden je prišlo do agranulocitoze. Za primer: 100.000 oseb-tednov bi lahko pomenilo 1.000 bolnikov, ki so jih v okviru registra sledili 100 tednov (100 x 1.000 = 100.000), ali pa 200 bolnikov, ki so jih v okviru registra sledili 500 tednov (200 x 500 = 100.000), preden je prišlo do agranulocitoze.

Po izkušnjah, zbranih v okviru britanskega doživljenjskega registra Službe za spremljanje bolnikov z zdravilom Leponex (v obdobju 0-11,6 let med leti 1989 in 2001), znaša kumulativna incidenca agranulocitoze 0,78 %. V večini primerov (v približno 70 %) je do agranulocitoze prišlo v prvih 18 tednih zdravljenja.

Presnovne in prehranske motnje

Med zdravljenjem s klozapinom so redko poročali o moteni toleranci za glukozo in/ali o razvoju nove oziroma poslabšanju že prisotne sladkorne bolezni. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Leponex in v anamnezi niso imeli hiperglikemije, so poročali o zelo redkih primerih hude hiperglikemije, v nekaterih primerih s ketoacidozo ali hiperosmolarno komo. Pri večini bolnikov so se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leponex vrednosti glukoze normalizirale, v nekaj primerih pa se je hiperglikemija ponovila pri ponovni uvedbi zdravila. Čeprav so bili pri večini bolnikov prisotni dejavniki tveganja za od insulina neodvisno sladkorno bolezen, so hiperglikemijo zabeležili tudi pri bolnikih brez dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja

Med zelo pogostimi neželenimi učinki sta dremavost/sedacija in omotičnost.

Zdravilo Leponex lahko povzroča spremembe v EEG, med drugim pojav kompleksov trn-val. V odvisnosti od odmerka znižuje prag vzdražnosti za epileptični napad, lahko sproži mioklonične ali generalizirane krče. Do teh simptomov pogosteje prihaja pri hitrem zvečevanju odmerka in pri bolnikih, ki že imajo epilepsijo. Če pride do tega, je treba odmerek zmanjšati in po potrebi uvesti antikonvulzivno zdravljenje. Izogibati se je treba uporabi karbamazepina, saj bi lahko zaviral delovanje kostnega mozga. Pri uporabi drugih antikonvulzivov je treba pomisliti na možnost farmakokinetičnih interakcij. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Leponex, v redkih primerih pride do delirija.

Poročali so, da je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Leponex in se sočasno zdravili z drugimi antipsihotičnimi zdravili, zelo redko prišlo do tardivne diskinezije. Pri bolnikih, pri katerih se je tardivna diskinezija razvila med zdravljenjem z drugimi antipsihotiki, je med zdravljenjem z zdravilom Leponex prišlo do izboljšanja.

Srčne bolezni

Zlasti v prvih tednih zdravljenja lahko pride do tahikardije in posturalne hipotenzije s sinkopo ali brez nje. Na prevalenco in stopnjo hipotenzije vplivata hitrost in obseg titiranja odmerka. Pri bolnikih, ki so prejeli

zdravilo Leponex, so poročali tudi o cirkulatornem kolapsu zaradi izrazite hipotenzije, povzročene zlasti z agresivnim titriranjem odmerka, z možnimi resnimi posledicami, kot sta zastoj srca ali dihanja.

Pri manjšem delu bolnikov, ki so prejeli zdravilo Leponex, je prišlo do EKG sprememb, podobnih spremembam pri jemanju drugih antipsihotikov, med drugim do depresije S-T spojnice in do znižanja ali obrata vala T. Spremembe so se po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Leponex normalizirale. Klinični pomen teh sprememb ni jasen. Vendar so take spremembe opažali pri bolnikih z miokarditisom, zato je treba pomisliti tudi na možnost miokarditisa.

Poročali so o posameznih primerih srčnih aritmij, perikarditisa/perikardialnega izliva in miokarditisa, med katerimi je bilo nekaj smrtnih. V večini primerov je do miokarditisa prišlo v prvih 2 mesecih od začetka zdravljenja z zdravilom Leponex. Do kardiomiopatije je večinoma prišlo kasneje tekom zdravljenja.

Poročali so, da je v nekaterih primerih miokarditisa prišlo tudi do eozinofilije (približno v 14 %) in perikarditisa/perikardialnega izliva, ni pa znano, ali bi bila eozinofilija lahko zanesljiv napovedni dejavnik za karditis.

Med znaki in simptomi miokarditisa oziroma kardiomiopatije so persistentna tahikardija v mirovanju, palpitacije, aritmije, bolečine v prsnem košu ter drugi znaki in simptomi srčnega popuščanja (na primer nepojasnjena utrujenost, dispneja, tahipneja) ali simptomi, ki so podobni tistim pri srčnem infarktu. Med drugimi simptomi, ki so lahko prisotni poleg navedenih, so tudi gripi podobni simptomi.

Znano je, da pri psihiatričnih bolnikih, ki prejema običajna antipsihotična zdravila, pa tudi pri nezdravljenih psihiatričnih bolnikih, lahko pride do nenadne nepojasnjene smrti. O primerih take smrti so pri bolnikih, ki prejema zdravilo Leponex, poročali le zelo redko.

Žilne bolezni

Poročali so o redkih primerih trombembolije.

Dihala

Do depresije ali zastoja dihanja, s cirkulatornim kolapsom ali brez njega, je prišlo le zelo redko (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Prebavila

Zelo pogosto so opažali obstipacijo in hipersalivacijo, pogosto pa navzeo in bruhanje. Zelo redko lahko pride do ileusa (glejte poglavje 4.4). Uporaba zdravila Leponex lahko redko povzroča disfagijo. Do aspiracije zaužite hrane lahko pride pri bolnikih z disfagijo ali pa pri akutnem zaužitju prevelikega odmerka.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Lahko pride do prehodnega asimptomatskega zvišanja vrednosti jetrnih encimov, redko pa tudi do hepatitisa in holestatskega ikterusa. Zelo redko so poročali o fulminantni nekrozi jeter. Če pride do ikterusa, je treba zdravljenje z zdravilom Leponex prekiniti (glejte poglavje 4.4). Poročali so o redkih primerih akutnega pankreatitisa.

Bolezni ledvic

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Leponex so poročali o posameznih primerih akutnega intersticijskega nefritisa.

Motnje reprodukcije in dojk

Poročali so o zelo redkih primerih priapizma.

Splošne težave

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Leponex bodisi kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z litijem ali z drugimi zdravili, ki delujejo na centralno živčevje, so poročali o primerih nevroleptičnega malignega sindroma (NMS).

Poročali so o akutnih odtegnitvenih reakcijah (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični pregled neželenih učinkov:

V preglednici 4 spodaj so povzeti neželeni učinki, o katerih so poročali spontano ali v okviru kliničnih študij.

Preglednica 4: Ocena pogostnosti neželenih dogodkov ob zdravljenju na podlagi spontanih poročil in poročil iz kliničnih študij

Neželeni učinki so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcije in parazitske bolezni	
pogostnost neznana:	sepsa*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti:	levkopenija/znižano število levkocitov (WBC)/nevtropenija, eozinofilija, levkocitoza
občasni:	agranulocitoza
redki:	anemija
zelo redki:	trombocitopenija, trombocitemija
Bolezni imunskega sistema	
pogostnost neznana	angioedem*, levkocitoklastični vaskulitis*, izpuščaj zaradi zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)*
Bolezni endokrinega sistema	
pogostnost neznana:	psevdofeokromocitom*
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti:	pridobivanje telesne mase
redki:	sladkorna bolezen, motena toleranca za glukozo, debelost*
zelo redki:	hiperosmolarna koma, ketoacidoza, huda hiperglikemija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
Psihiatrične motnje	
pogosti:	disartrija
občasni:	jecljanje
redki:	agitacija, nemir
Bolezni živčevja	
zelo pogosti:	dremavost/sedacija, omotičnost
pogosti:	epileptični napadi/konvulzije/mioklonični krči, ekstrapiramidalni simptomi, akatizija, tremor, okorelost, glavobol
občasni:	nevroleptični maligni sindrom
redki:	zmedenost, delirij
zelo redki:	tardivna diskinezija, simptomi obsesivno-kompulzivne motnje
pogostnost neznana:	holinergični sindrom (po nenadni odtegnitvi)*, spremembe elektroencefalograma*, distonija trupa*, sindrom nemirnih nog*
Očesne bolezni	
pogosti:	zamegljen vid
Srčne bolezni	
zelo pogosti:	tahikardija
pogosti:	spremembe v EKG
redki:	cirkulatorni kolaps, aritmije, miokarditis, perikarditis/perikardialni izliv
zelo redki:	kardiomiopatija, zastoj srca
pogostnost neznana:	miokardni infarkt***, miokarditis***, bolečina v prsih/angina pectoris*, atrijska fibrilacija*, palpitacije*, mitralna insuficienca, povezana s kardiomiopatijo v povezavi z klozapinom*
Žilne bolezni	
pogosti:	sinkopa, posturalna hipotenzija, hipertenzija
redki:	trombembolija
pogostnost neznana:	hipotenzija*, venska trombembolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
redki:	aspiracija zaužite hrane, pljučnica in okužba spodnjih dihal, ki se lahko konča s smrtjo, sindrom apneje v spanju*
zelo redki:	depresija/zastoj dihanja
pogostnost neznana:	plevralni izliv*, zamašen nos*
Bolezni prebavil	
zelo pogosti:	obstipacija, hipersalivacija
pogosti:	navzea, bruhanje, anoreksija, suha usta
redki:	disfagija
zelo redki:	zapora črevesja/paralitični ileus/impaktirano blato, povečanje parotidne žleze

pogostnost neznana:	megakolon***, črevesni infarkt/ishemija***, intestinalna nekroza***, intestinalna razjeda*** in intestinalna perforacija***, diareja*, nelagodje v trebuhu/zgaga/dispepsija*, kolitis*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogosti:	zvišane vrednosti jetrnih encimov
redki:	pankreatitis, hepatitis, holestatski ikterus
zelo redki:	fulminantna nekroza jeter
pogostnost neznana:	steatoza jeter*, nekroza jeter*, hepatotoksičnost*, fibroza jeter*, ciroza jeter*, bolezni jeter vključno s tistimi jetrnimi dogodki, ki imajo življenjsko nevarne posledice, kot so okvara jeter (hepatocelularna, holestatska in mešana), odpoved jeter, ki je lahko smrtna, in presaditev jeter*
Bolezni kože in podkožja	
zelo redki:	kožne reakcije
pogostnost neznana:	motnje pigmentacije*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogostnost neznana:	rabdomioliza*, mišična šibkost, mišični krči, bolečina v mišicah*, sistemski eritematozni lupus*
Bolezni sečil	
pogosti:	zastoj urina, urinska inkontinenca
zelo redki:	tubulointersticijski nefritis
pogostnost neznana:	odpoved ledvic*, nočno mokrenje*
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju	
pogostnost neznana:	neonatalni odtegnitveni sindrom (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk	
zelo redki:	priapizem
pogostnost neznana:	retrogradna ejakulacija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti:	benigna hipertermija, motnje znojenja/uravnavanja temperature, zvišana telesna temperatura, utrujenost
zelo redki:	nenadna nepojasnjena smrt
pogostnost neznana:	poliserozitis*
Preiskave	
redki:	zvišana vrednost kreatinfosfokinaze
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	
pogostnost neznana:	padci (povezani z epileptičnimi napadi, ki jih sproži klopazin, zaspanostjo, posturalno hipotenzijo, motorično in senzorično nestabilnostjo)*

* Neželeni učinki, poročani spontano, iz obdobja trženja zdravila in literature.

** Ti neželeni učinki so bili včasih smrtni.

Opazali so zelo redke primere ventrikularne tahikardije, zastoja srca in podaljšanja intervala QT, ki je lahko povezano z razvojem torsades de pointes, vendar pri tem niso ugotovili nobene zanesljive vzročne povezave z uporabo zdravila Laponex.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri akutnem namernem ali naključnem zaužitju prevelikih odmerkov zdravila Leponex je smrtnost okoli 12-odstotna glede na do zdaj dostopne podatke o izidih. Večina smrtnih primerov je bila povezana s popuščanjem srca ali aspiracijsko pljučnico, do njih pa je prišlo pri odmerkih, ki so presegali 2000 mg. Obstajajo poročila o bolnikih, ki so okrevali po odmerku, ki je presegal 10.000 mg. Vendar je pri nekaj odraslih posameznikih, zlasti pri tistih, ki pred tem niso jemali zdravila Leponex, že zaužitje odmerkov, ki niso presegali 400 mg, povzročilo življenjsko nevarno komatozno stanje in celo smrt enega od njih. Pri majhnih otrocih je zaužitje odmerkov od 50 mg do 200 mg povzročilo močno sedacijo ali komo, ki pa se ni končala s smrtjo.

Znaki in simptomi

Dremavost, letargija, arefleksija, koma, zmedenost, halucinacije, agitacija, delirij, ekstrapiramidni simptomi, hiperrefleksija, konvulzije, hipersalivacija, midriaza, zamegljen vid, nestabilnost telesne temperature, hipotenzija, kolaps, tahikardija, srčne aritmije, aspiracijska pljučnica, dispneja, depresija ali zastoj dihanja.

Zdravljenje

Posebne protisredstva za zdravilo Leponex ni.

Prvih 6 ur po zaužitju zdravila izpiranje želodca in/ali dajanje aktivnega oglja. Peritonealna dializa in hemodializa po vsej verjetnosti nista učinkoviti. Simptomatsko zdravljenje ob stalnem spremljanju delovanja srca, nadzoru dihanja, določanju koncentracij elektrolitov in acido-baznega ravnovesja. Pri zdravljenju hipotenzije se je treba izogibati uporabi adrenalina, ker obstaja možnost "adrenalinu nasprotnega" učinka.

Zaradi možnosti zapoznelih reakcij je potreben natančen zdravniški nadzor vsaj 5 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antipsihotiki; Diazepini, oksazepini in tiazepini, oznaka ATC: N05A H02

Mehanizem delovanja

Zdravilo Leponex je antipsihotično zdravilo, ki se razlikuje od klasičnih antipsihotikov.

V farmakoloških poskusih zdravilo ni povzročalo katalepsije ali zaviralo stereotipnega vedenja, povzročena z apomorfinom ali amfetaminom. Zdravilo šibko zavira dopaminske receptorje D₁, D₂, D₃ in D₅, močno pa lahko deluje na receptorje D₄.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Leponex deluje močno anti- α -adrenergično, antiholinergično in antihistaminsko ter zavira reakcijo vznemirjenosti, kaže pa tudi antiserotoninergične lastnosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih s shizofrenijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje z drugimi zdravili, zdravilo Leponex klinično deluje tako, da povzroči hitro in izrazito umirjenost in deluje antipsihotično. Pri teh bolnikih se je v večinoma kratkotrajnih študijah pokazalo, da je zdravilo Leponex učinkovito pri lajšanju tako pozitivnih kot negativnih simptomov shizofrenije. V odprti klinični študiji, v katero so vključili 319 na zdravljenje neodzivnih bolnikov in jih zdravili 12 mesecev, so klinično pomembno izboljšanje v prvem tednu zdravljenja opazili pri 37 % bolnikov, po 12 mesecih pa pri nadaljnjih 44 % bolnikov. Izboljšanje je bilo opredeljeno kot 20-odstotno znižanje v primerjavi z izhodiščno oceno na kratki psihiatrični ocenjevalni lestvici (Brief Psychiatric Rating Scale Score). Poleg tega so zabeležili tudi izboljšanje nekaterih vidikov kognitivne disfunkcije.

V primerjavi s klasičnimi antipsihotiki povzroča zdravilo Leponex manj pomembnejših ekstrapiramidnih reakcij, kot so akutna distonija; simptomom Parkinsonovi bolezni podobni stranski učinki in akatizija. Za razliko od klasičnih antipsihotikov zdravilo Leponex le malo ali sploh ne zvečuje koncentracije prolaktina, zato skorajda ne povzroča neželenih učinkov, kot so ginekomastija, amenoreja, galaktoreja in impotenca.

Potencialno resna neželena učinka, ki ju povzroča zdravilo Leponex, sta granulocitopenija in agranulocitoza. Ocenjena pogostnost granulocitopenije je 3 %, agranulocitoze pa 0,7 %. Glede na to tveganje mora ostati uporaba zdravila Leponex omejena na bolnike, ki se ne odzivajo na zdravljenje, oziroma bolnike s psihozo pri Parkinsonovi bolezni, kadar drugi načini zdravljenja niso uspešni, (glejte poglavje 4.1) in pri katerih je mogoče redno opravljati hematološke preiskave (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri peroralnem vnosu se zdravilo Leponex absorbira v 90 do 95 %, pri čemer hrana ne vpliva na hitrost ali obseg absorpcije.

Zdravilo Leponex se pri prvem prehodu skozi jetra le zmerno presnavlja, zato znaša njegova absolutna biološka uporabnost 50 do 60 %.

Porazdelitev

Pri odmerjanju dvakrat na dan doseže v stanju dinamičnega ravnovesja najvišjo koncentracijo v krvi povprečno v času 2,1 ure (v obsegu od 0,4 do 4,2 ure), porazdelitveni prostor pa je 1,6 l/kg. Zdravilo Leponex se veže na beljakovine v plazmi v približno 95 %.

Biotransformacija/presnova

Zdravilo Leponex se pred izločanjem skoraj popolnoma presnovi s pomočjo CYP1A2 in CYP3A4 ter do neke mere s pomočjo CYP2C19 in CYP2D6. Ugotovili so, da je med glavnimi presnovki aktiven samo demetilni presnovek. Njegovi farmakološki učinki so podobni učinkom klopazina, a so znatno šibkejši in kratkotrajni.

Izločanje

Izloča se v dveh fazah s povprečnim končnim razpolovnim časom 12 ur (razpon: 6 do 26 ur). Povprečni razpolovni čas končne faze, ki so ga izmerili po dajanju 75 mg v enkratnem odmerku, je bil 7,9 ure; ko so dosegli stanje ravnovesja z dajanjem dnevnega odmerka 75 mg vsaj 7 dni zapored, se je povprečni razpolovni čas končne faze povečal na 14,2 ure.

V urinu in blatu so odkrili le sledi zdravila v nespremenjeni obliki. Približno 50 % vnešenega odmerka se izloči v obliki presnovkov z urinom in 30 % z blatom.

Linearnost/nelinearnost

Ugotovili so, da je povečanje odmerkov s 37,5 mg na 75 mg in 150 mg dvakrat na dan v stanju ravnovesja povzročilo preprosto povečanje površine pod krivuljo koncentracije v plazmi proti času (AUC) ter največje in najmanjše plazemske koncentracije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka (za vpliv na sposobnost razmnoževanja glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

magnezijev stearat

brezvodni koloidni silicijev dioksid
povidon
smukec
koruzni škrob
laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna novodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Zdravilo shranjujte v originalni ovojni.

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne uporabite škatle zdravila Leponex, ki je poškodovana ali kaže znake, da jo je nekdo že odprl.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 5 pretisnimi omoti (po 10 tablet).

Pretisni omot je iz PVC/PVDC/aluminija ali PVC/PE/PVDC/aluminija.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00893/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.05.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 20.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 11. 2022