

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leponex 25 mg comprimate

**Leponex poate determina agranulocitoză. Administrarea sa trebuie limitată la pacienții:**

- cu schizofrenie care nu răspund sau cu intoleranță la tratamentul cu medicamente antipsihotice sau cu psihoze în cadrul bolii Parkinson, când alte scheme terapeutice au fost ineficace (vezi pct. 4.1);
- care au inițial un număr normal de leucocite (WBC) (număr de leucocite  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) și numărul absolut de neutrofile (NAN)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2 \times 10^9/\text{l}$ );
- la care determinarea periodică a numărului de leucocite (WBC) și a numărului absolut de neutrofile (NAN) poate fi efectuată după cum urmează: săptămânal în timpul primelor 18 săptămâni de tratament și apoi, cel puțin o dată la fiecare 4 săptămâni, pe toată durata tratamentului. Monitorizarea trebuie continuată pe toată durata tratamentului și timp de 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu Leponex.

Medicii care prescriu acest medicament trebuie să respecte integral măsurile de siguranță cerute. La fiecare consultație, unui pacient căruia i se administrează Leponex trebuie să i se reamintească să se adreseze imediat medicului curant în cazul apariției oricărei infecții. Trebuie acordată atenție specială manifestărilor asemănătoare gripei, cum sunt febra sau durerile în gât și altor manifestări de infecție care pot fi semne de neutropenie.

Leponex trebuie eliminat sub strictă supraveghere medicală, în conformitate cu reglementările oficiale (vezi pct. 4.4).

#### Miocardita

Clozapina este asociată cu un risc crescut de apariție a miocarditei, care, în cazuri rare, a fost letală. Riscul crescut de miocardită este cel mai mare în primele 2 luni de tratament. Au fost raportate rar cazuri de cardiomiopatie cu potențial letal (vezi pct. 4.4).

Miocardita sau cardiomiopatia trebuie suspectate la pacienții care prezintă tahicardie persistentă în repaus, în special în primele 2 luni de tratament, și /sau palpitații, aritmii, durere toracică și alte semne și simptome ale insuficienței cardiace (de exemplu fatigabilitate inexplicabilă, dispnee, tahipnee) sau simptome care mimează infarctul miocardic (vezi pct. 4.4).

Dacă se suspectează miocardita sau cardiomiopatia, tratamentul cu Leponex trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie examinat imediat de către un medic specialist cardiolog (vezi pct. 4.4).

Pacienților cu miocardită sau cardiomiopatie induse de clozapină nu trebuie să li se readministreze clozapină (vezi pct. 4.3 și pct. 4.4).

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clozapină 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 48 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, de culoare galbenă, cu diametrul de aproximativ 6,3 mm, având ștanțat "CLOZ" pe una din fețe și o linie mediană și „L/O” pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### Schizofrenia rezistentă la tratament

Leponex este indicat la pacienții cu schizofrenie rezistentă la tratament și la pacienții cu schizofrenie, care prezintă reacții adverse neurologice severe, care nu răspund la alte antipsihotice, incluzând antipsihoticele atipice.

Rezistența la tratament este definită ca lipsa unei îmbunătățiri clinice satisfăcătoare în ciuda utilizării de doze adecvate din cel puțin două antipsihotice diferite, incluzând un antipsihotic atipic, prescris pentru o perioadă de timp adecvată.

#### Tulburările psihotice din boala Parkinson

De asemenea, Leponex este indicat, în tulburările psihotice din boala Parkinson, în cazurile în care tratamentul standard a eșuat.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza trebuie ajustată individual. La fiecare pacient trebuie folosită doza minimă eficientă. Sunt necesare creșterea cu precauție a dozei și utilizarea unei scheme divizate de dozare pentru a reduce la minimum riscurile de apariție a hipotensiunii, convulsiilor și sedării.

Pentru doze care nu sunt adecvate pentru această concentrație, sunt disponibile alte concentrații ale acestui medicament.

Inițierea tratamentului cu Leponex trebuie rezervată pacienților cu numărul de leucocite (WBC)  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) și numărul absolut de neutrofile  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ ), în limitele normale standard.

Ajustarea dozei este indicată la pacienții cărora li se administrează și medicamente care au interacțiuni farmacocinetice și farmacodinamice cu Leponex cum sunt: benzodiazepine sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (vezi pct. 4.5).

#### Mod de administrare

Leponex se administrează oral.

#### Trecerea de la un tratament anterior antipsihotic la Leponex

În general, se recomandă ca Leponex să nu fie administrat în asociere cu alte antipsihotice. Dacă tratamentul cu Leponex trebuie inițiat la pacienții cărora li se administrează tratament antipsihotic oral, se recomandă mai întâi întreruperea celui alt antipsihotic, prin scăderea treptată a dozei.

Sunt recomandate următoarele doze:

#### Pacienții cu schizofrenie rezistentă la tratament

##### *Inițierea tratamentului*

12,5 mg administrate o dată sau de două ori în prima zi, apoi 25 mg administrate o dată sau de două ori în a doua zi. Dacă este bine tolerată, doza zilnică poate fi crescută lent, cu câte 25 mg până la 50 mg pentru a ajunge la 300 mg pe zi în 2-3 săptămâni. Ulterior, dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută, cu câte 50 mg până la 100 mg la jumătatea săptămânii sau de preferat, la intervale săptămânale.

##### *Intervalul terapeutic*

La majoritatea pacienților este de așteptat ca eficacitatea antipsihotică să apară la 200 până la 450 mg pe zi, administrate în doze divizate. Doza zilnică totală poate fi divizată în mod inegal, cu administrarea dozei mai mari seara, la culcare. Pentru doza de întreținere, vezi mai jos.

#### *Doza maximă*

Pentru a obține beneficiu terapeutic maxim, unii pacienți pot necesita doze mai mari; în aceste cazuri este permisă creșterea cu prudență a dozei (fără a depăși 100 mg) până la 900 mg pe zi. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii riscului de apariție a reacțiilor adverse (în special convulsii) la doze mai mari de 450 mg pe zi.

#### *Doza de întreținere*

După obținerea unui beneficiu terapeutic maxim, mulți pacienți pot fi menținuți cu doze mai scăzute în condiții de eficiență terapeutică. Astfel, se recomandă o reducere foarte atentă a dozei. Tratamentul trebuie menținut pe o perioadă minimă de 6 luni. Dacă doza zilnică nu depășește 200 mg, este potrivită o singură administrare, seara.

#### *Încheierea tratamentului*

În cazul în care se intenționează încheierea tratamentului cu Leponex, se recomandă o scădere treptată a dozei în decurs de 1-2 săptămâni. Dacă este necesară întreruperea bruscă, pacientul trebuie supravegheat atent privitor la apariția simptomelor de sevraj (vezi pct. 4.4).

#### *Reînceperea tratamentului*

La pacienții la care au trecut mai mult de 2 zile de la administrarea ultimei doze de Leponex, tratamentul trebuie reînceput cu 12,5 mg administrate o dată sau de două ori în prima zi. Dacă această doză este bine tolerată, este posibilă creșterea treptată a dozei până la valoarea eficace mai rapid decât se recomandă pentru tratamentul inițial. Cu toate acestea, în cazul oricărui pacient care anterior, la administrarea dozei inițiale a prezentat stop respirator sau cardiac (vezi pct. 4.4.), dar, ulterior, a fost posibilă creșterea treptată a dozei până la valoarea dozei eficace, reluarea creșterii treptate trebuie efectuată cu extremă prudență.

#### Tulburări psihice apărute în timpul bolii Parkinson, în cazul în care tratamentul standard a fost ineficace

#### *Inițierea tratamentului*

Doza inițială nu trebuie să depășească 12,5 mg pe zi, administrată seara. Creșterile ulterioare ale dozei trebuie să fie cu câte 12,5 mg, cu un maximum de două creșteri pe săptămână, până la un maximum de 50 mg, doză care nu poate fi atinsă până la sfârșitul celei de-a doua săptămâni. Cantitatea totală zilnică trebuie să fie administrată, de preferat, ca doză unică, seara.

#### *Intervalul terapeutic*

Doza medie eficace este de obicei cuprinsă între 25 și 37,5 mg pe zi. În eventualitatea în care tratamentul administrat pentru cel puțin o săptămână, cu o doză de 50 mg eșuează să asigure un răspuns terapeutic satisfăcător, doza poate fi crescută cu prudență, cu 12,5 mg pe săptămână.

#### *Doza maximă*

Doza de 50 mg pe zi poate fi depășită numai în cazuri excepționale, iar doza maximă de 100 mg pe zi nu trebuie depășită niciodată.

Creșterile dozei trebuie limitate sau amânate dacă apar: hipotensiune ortostatică, sedare excesivă sau confuzie. Tensiunea arterială trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament.

#### *Doza de întreținere*

Când s-a obținut remisia completă a simptomelor psihotice pentru cel puțin 2 săptămâni, este posibilă o creștere a dozei de medicamente antiparkinsoniene, dacă este indicată, având la bază statusul motor. Dacă prin această abordare, rezultă recurența simptomelor psihotice, doza de Leponex poate fi crescută cu câte 12,5 mg pe săptămână până la un maxim de 100 mg pe zi, administrate în una sau două doze divizate (vezi mai sus).

#### *Încheierea tratamentului*

Se recomandă o reducere gradată a dozei, cu câte 12,5 mg, de-a lungul unei perioade de cel puțin o săptămână (de preferat două săptămâni).

Tratamentul trebuie întrerupt imediat în cazul apariției neutropeniei sau agranulocitozei (vezi pct. 4.4). În această situație este esențială monitorizarea psihiatrică atentă a pacientului, deoarece simptomele pot să reapară rapid.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienților cu insuficiență hepatică trebuie să li se administreze Leponex cu precauție, și să li se monitorizeze regulat rezultatele analizelor testelor hepatice (vezi pct. 4.4).

#### *Copii și adolescenți*

Leponex nu se recomandă pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea. Nu trebuie administrat la acest grup de vârstă până când nu sunt disponibile noi date.

#### *Pacienți cu vârsta de 60 ani și peste*

Se recomandă ca tratamentul la pacienții cu vârsta de 60 de ani și peste această vârstă să fie inițiat la o doză extrem de redusă (12,5 mg administrate o dată, în prima zi) cu creșteri ulterioare ale dozei limitate la 25 mg pe zi.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Pacienții care nu pot efectua periodic teste sanguine;
- Antecedente de granulocitopenie/agranulocitoză toxică sau idiosincrazică induse de medicament (cu excepția granulocitopeniei/agranulocitozei determinată de tratament chimioterapic anterior);
- Antecedente de agranulocitoză indusă de clozapină;
- Funcție deficitară a măduvei osoase;
- Epilepsie necontrolată terapeutic;
- Psihoze alcoolice și alte psihoze toxice, intoxicații cu medicamente, comă;
- Colaps circulator și/sau deprimare a sistemului nervos central de orice cauză;
- Insuficiență renală severă sau tulburări cardiace (de exemplu miocardită);
- Afecțiuni hepatice activă asociată cu greață, anorexie sau icter; afecțiuni hepatice progresivă, insuficiență hepatică;
- Ileus paralytic;
- Tratamentul cu Leponex nu trebuie început concomitent cu medicamente cu potențial semnificativ de a determina agranulocitoză; nu se recomandă administrarea concomitentă a antipsihoticelor retard.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Agranulocitoză

Leponex poate determina agranulocitoză. Incidența agranulocitozei și rata decesului la cei care dezvoltă agranulocitoză au scăzut marcant odată cu instituirea monitorizării numărului de leucocite și a numărului absolut de neutrofile. Prin urmare, următoarele măsuri de precauție sunt obligatorii și trebuie efectuate în concordanță cu recomandările oficiale.

Datorită riscurilor asociate tratamentului cu Leponex, administrarea lui este limitată la pacienții la care tratamentul este indicat conform descrierii de la pct. 4.1 și:

- care au inițial un număr normal de leucocite (WBC)  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) și neutrofile  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ ), și
- la care determinarea periodică a numărului de leucocite și a numărului absolut de granulocite neutrofile poate fi efectuată săptămânal, în primele 18 săptămâni, și apoi cel puțin la intervale de cel puțin 4 săptămâni. Monitorizarea trebuie continuată pe toată durata tratamentului și 4 săptămâni după întreruperea completă a Leponex.

Înainte de începerea tratamentului cu clozapină, trebuie efectuată hemograma (vezi “agranulocitoza”), o anamneză și un examen clinic. Pacienții care la examenul clinic sunt găsiți cu antecedente de boli

cardiace sau cu semne cardiace trebuie îndrumați la un specialist cardiolog pentru examinări ulterioare care pot include o ECG, iar pacientul va fi tratat numai dacă beneficiile terapeutice așteptate depășesc în mod clar riscurile administrării (vezi pct. 4.3). Medicul curant trebuie să ia în considerare efectuarea unei ECG înainte de începerea tratamentului.

Medicii care prescriu medicamentul trebuie să respecte în întregime măsurile necesare de precauție.

Înainte de începerea tratamentului, medicii trebuie să se asigure, atât cât este posibil, că pacientul nu a avut anterior o reacție adversă hematologică la clozapină, care să necesite întreruperea tratamentului. Rețetele nu trebuie să fie eliberate pentru perioade mai lungi decât intervalul dintre două hemograme.

Întreruperea imediată a Leponex este obligatorie dacă fie numărul de leucocite (WBC) este mai mic de  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{L}$ ), fie dacă numărul absolut de neutrofile (NAN) este mai mic de  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{L}$ ), în orice moment, pe durata tratamentului cu Leponex. Pacienților în cazul cărora Leponex a fost întrerupt ca rezultat fie al scăderii WBC, fie NAN, nu trebuie să li se readministreze Leponex.

La fiecare consultație, pacientului căruia i se administrează Leponex trebuie să i se reamintească să se adreseze medicului curant imediat dacă apare orice infecție. Trebuie acordată o atenție deosebită simptomelor asemănătoare gripei, cum sunt febra sau durerile în gât și a altor semne de infecție, care pot indica neutropenia. Pacienții și aparținătorii care îi îngrijesc trebuie informați că în eventualitatea apariției vreunui dintre aceste simptome, pacienții trebuie să efectueze imediat o hemoleucogramă. Medicii care prescriu sunt încurajați să păstreze o evidență a rezultatelor hemoleucogramei pacienților și să ia orice măsuri sunt necesare pentru a preveni o readministrare accidentală în viitor la acești pacienți.

Pacienții cu antecedente de tulburări primare ale măduvei osoase pot fi tratați numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul. Ei trebuie examinați cu atenție de hematolog înainte de începerea tratamentului cu Leponex.

Pacienților care au un număr redus de WBC datorită neutropeniei etnice benigne trebuie să li se acorde o atenție specială și tratamentul cu Leponex poate fi început cu acordul hematologului.

#### Monitorizarea numărului de leucocite (WBC) și a numărului absolut de neutrofile (NAN)

Trebuie determinate WBC și formula leucocitară cu 10 zile înainte de începerea tratamentului cu Leponex pentru a asigura faptul că numai pacienților cu WBC și NAN normale (leucocite  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) și neutrofile  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) li se va administra medicamentul. După inițierea tratamentului cu Leponex, determinări regulate ale WBC și NAN trebuie efectuate și monitorizate săptămânal, în primele 18 săptămâni și apoi, cel puțin la intervale de 4 săptămâni.

Monitorizarea trebuie continuată în timpul tratamentului și 4 săptămâni după întreruperea completă a administrării Leponex sau până când a apărut recuperarea hematologică (vezi „WBC/NAN redus”). La fiecare consultație pacientului i se va reaminti să ia imediat legătura cu medicul curant când apare orice fel de infecție, febră, dureri în gât sau alte simptome asemănătoare gripei. Trebuie determinate imediat WBC și formula leucocitară dacă apar orice simptome sau semne ale unei posibile infecții.

#### WBC/NAN redus

Dacă în timpul tratamentului cu Leponex, fie WBC scade între  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) și  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{L}$ ), fie NAN scade între  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) și  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) trebuie efectuate evaluări hematologice de cel puțin două ori săptămânal, până când WBC și NAN se stabilizează în intervalul  $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ), respectiv,  $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) sau mai mult.

Întreruperea imediată a tratamentului cu Leponex este obligatorie dacă WBC este mai mic de  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) sau dacă NAN este mai mic  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) în timpul tratamentului cu Leponex. Trebuie determinate zilnic WBC și formula leucocitară, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție, pentru a depista simptome asemănătoare gripei sau alte simptome sugestive pentru infecție. Se recomandă ca valorile hematologice să fie confirmate prin efectuarea a două hemograme, în două zile consecutive; în orice caz, Leponex trebuie întrerupt după prima hemogramă.

După întreruperea Leponex este necesară o evaluare hematologică până când apare recuperarea hematologică.

**Tabelul 1**

<b>Hemoleucograma</b>		<b>Acțiunea necesară</b>
<b>WBC/mm<sup>3</sup> (l)</b>	<b>NAN/mm<sup>3</sup>(l)</b>	
≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥ 2,0 x 10 <sup>9</sup> )	Se continuă tratamentul cu Leponex
Între ≥3000 și <3500 (≥3,0 x 10 <sup>9</sup> și >3,5 x 10 <sup>9</sup> )	Între ≥1500 și <2000 (≥1,5 x 10 <sup>9</sup> și <2,0 x 10 <sup>9</sup> )	Se continuă tratamentul cu Leponex, teste hematologice de 2 ori pe săptămână până când valorile sunt stabile sau în creștere
< 3000 (< 3,0 x 10 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1,5 x 10 <sup>9</sup> )	Întreruperea imediată a tratamentului cu Leponex, teste hematologice zilnice până când tulburările hematologice se remit, monitorizarea pentru infecții. Nu se mai administrează Leponex.

**Dacă administrarea de Leponex a fost întreruptă și apare o scădere ulterioară a WBC, ajungând sub 2000/mm<sup>3</sup> (2,0 x 10<sup>9</sup>/l) sau NAN scad sub 1000/mm<sup>3</sup> (1,0 x 10<sup>9</sup>/l), tratamentul în această situație va fi condus de un specialist hematolog experimentat.**

Întreruperea tratamentului din motive hematologice

Pacienților la care administrarea de Leponex a fost întreruptă fie atât ca rezultat al WBC/sau NAN scăzute (vezi mai sus), nu trebuie să li se readministreze Leponex.

Medicii care prescriu sunt încurajați să păstreze o evidență a rezultatelor hemoleucogramelor pacienților și să ia orice măsuri sunt necesare pentru a preveni o readministrare accidentală în viitor.

Întreruperea tratamentului din alte motive

Pacienților care au primit Leponex mai mult de 18 săptămâni și li s-a întrerupt tratamentul mai mult de 3 zile, dar sub 4 săptămâni, trebuie să li se efectueze o determinare o dată pe săptămână a WBC și, dacă este posibil, a NAN, timp de încă 6 săptămâni. Dacă nu apar modificări hematologice, monitorizarea se poate rezuma la intervale de maxim 4 săptămâni. Dacă tratamentul cu Leponex a fost întrerupt timp de 4 săptămâni sau mai mult, monitorizarea săptămânală este necesară pentru următoarele 18 săptămâni de tratament și doza trebuie ajustată (vezi pct. 4.2.).

Alte precauții

Acest medicament conține lactoză monohidrat.

Pacienții cu probleme ereditare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază (Lapp) sau malabsorbție a glucozei și galactozei nu trebuie să ia acest medicament.

Eozinofilie

În cazul apariției eozinofiliei, se recomandă întreruperea tratamentului cu Leponex dacă numărul de eozinofile crește peste 3000/mm<sup>3</sup> (3,0 x 10<sup>9</sup>/l); tratamentul trebuie reluat numai după ce numărul eozinofilelor a scăzut sub 1000/mm<sup>3</sup> (1,0 x 10<sup>9</sup>/l).

Trombocitopenie

În cazul apariției trombocitopeniei, se recomandă întreruperea tratamentului cu Leponex dacă numărul trombocitelor scade sub 50000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/l).

Tulburări cardiovasculare

În timpul tratamentului cu Leponex poate să apară hipotensiune ortostatică, cu sau fără sincopă. Rareori colapsul poate fi profund și poate fi însoțit de stop cardiac și/sau stop respirator. Astfel de evenimente sunt mai probabil să apară în timpul administrării concomitente a benzodiazepinelor sau a altor antipsihotice (vezi pct. 4.5) și în timpul ajustării inițiale a dozei, în caz de creștere rapidă a dozei; în cazuri foarte rare, au apărut chiar după prima doză. Prin urmare, pacienții care încep tratamentul cu Leponex necesită o supraveghere medicală atentă. Monitorizarea tensiunii arteriale în ortostatism și în poziția culcat este necesară în timpul primelor săptămâni de tratament la pacienții cu boală Parkinson.

Analiza bazelor de date privind siguranța sugerează că utilizarea Leponex este asociată cu creșterea riscului de miocardită, în special în timpul, dar nu numai, primelor două luni de tratament. Unele cazuri de miocardită au fost letale. De asemenea, au fost raportate pericardita/exsudatul pericardic și cardiomiopatia, în asociere cu utilizarea Leponex; de asemenea, aceste raportări includ decese. Miocardita sau cardiomiopatia trebuie suspectate la pacienții care prezintă tahicardie persistentă în stare de repaus, mai ales în primele două luni de tratament, și/sau palpitații, aritmii, durere toracică și alte semne și simptome ale insuficienței cardiace (de exemplu, oboseală inexplicabilă, dispnee, tahipnee) sau simptome care mimează infarctul miocardic. Alte simptome care pot să apară în plus față de cele de mai sus sunt cele asemănătoare gripei. Dacă sunt suspectate miocardita sau cardiomiopatia, tratamentul cu Leponex trebuie întrerupt imediat, iar pacientul îndrumat imediat către un cardiolog.

Pacienții cu miocardită sau cardiomiopatie indusă de clozapină nu trebuie tratați din nou cu Leponex.

La pacienții diagnosticați cu cardiomiopatie în timpul tratamentului cu Leponex, există posibilitatea de a dezvolta insuficiență mitrală. Insuficiența mitrală a fost raportată în cazuri de cardiomiopatie asociată tratamentului cu Leponex. Aceste cazuri de insuficiență mitrală au fost asociate cu regurgitare mitrală ușoară sau moderată, vizibilă la ecocardiografia bidimensională (2DEcho) (vezi pct. 4.8).

#### Infarct miocardic

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri de infarct miocardic, inclusiv fatale. Evaluarea cauzală a fost dificilă la majoritatea acestor cazuri din cauza bolii cardiace grave, preexistente, și a cauzelor alternative plauzibile.

#### Prelungirea intervalului QT

Similar altor antipsihotice, se recomandă precauție la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau antecedente familiale de QT prelungit.

Similar altor antipsihotice, se recomandă prudență în cazul în care clozapina este prescrisă în asociere cu medicamente care prelungesc intervalul QTc.

#### Evenimente adverse cerebrovasculare

A fost observată o creștere de aproximativ 3 ori a riscului de apariție a evenimentelor adverse cerebrovasculare în cadrul studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, la pacienții cu demență, cărora li se administrează în asociere anumite antipsihotice atipice. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Nu poate fi exclus un risc crescut privind alte antipsihotice sau alte grupe de pacienți. Clozapina trebuie administrată cu precauție pacienților cu factori de risc pentru accidente cerebrale.

#### Riscul apariției tromboembolismului

Deoarece Leponex poate fi asociat cu tromboembolism, trebuie evitată imobilizarea pacienților. Au fost raportate cazuri de tromboembolism venos (TEV) la administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă deseori factori de risc dobândiți privind apariția TEV, toți factorii de risc posibili, aferenți TEV, trebuie identificați înaintea și în timpul tratamentului cu Leponex și trebuie luate măsuri de precauție.

#### Convulsii

Pacienții cu antecedente de epilepsie trebuie supravegheați atent în timpul tratamentului cu Leponex, deoarece au fost raportate convulsii asociate cu doza. În asemenea cazuri, doza trebuie redusă (vezi pct. 4.2) și, dacă este necesar, trebuie inițiat un tratament anticonvulsivant.

#### Căderi

Leponex poate cauza convulsii, somnolență, hipotensiune arterială ortostatică, instabilitate motorie și senzorială, care poate duce la căderi și în consecință, la fracturi sau alte leziuni. Pentru pacienții cu afecțiuni care pot agrava aceste efecte, trebuie evaluat riscul de cădere în timpul perioadei de inițiere a terapiei și în timpul tratamentului de lungă durată cu antipsihotice.

#### Efecte anticolinergice

Leponex are o acțiune anticolinergică care poate să determine apariția de reacții adverse în organism. Este recomandată supravegherea atentă la pacienții diagnosticați cu hipertrofie de prostată și glaucom cu unghi îngust. Datorită proprietăților sale anticolinergice, cel mai probabil Leponex a fost asociat cu grade

diferite de afectare a peristaltismului intestinal, de la constipație la obstrucție intestinală, impactarea materiilor fecale, ileus paralytic, megacolon și infarct/ischemie intestinală (vezi pct.4.8). Rar, aceste cazuri au fost letale.

O atenție deosebită se recomandă la pacienții care primesc concomitent medicamente cunoscute a determina constipație (în special cele cu proprietăți anticolinergice, cum sunt unele antipsihotice, antidepresive și tratamentele antiparkinsoniene), la pacienții care au antecedente de disfuncții ale colonului sau intervenții chirurgicale ale abdomenului inferior, deoarece acestea pot exacerba situația. Este vital ca această constipație să fie descoperită și tratată activ.

#### Febră

În timpul tratamentului cu Leponex, pacienții pot avea creșteri tranzitorii ale temperaturii peste 38°C, cu incidența maximă în primele 3 săptămâni de tratament. Această febră este în general benignă. Ocazional, poate fi asociată cu creșterea sau scăderea WBC. Pacienții cu febră trebuie examinați cu atenție, pentru a exclude posibilitatea unei infecții sau apariția agranulocitozei. În prezența febrei mari trebuie luată în considerare posibilitatea unui sindrom neuroleptic malign (SNM). Dacă se confirmă diagnosticul SNM, administrarea Leponex trebuie întreruptă imediat și trebuie instituite măsurile medicale adecvate.

#### Tulburări metabolice

Medicamentele antipsihotice atipice, inclusiv Leponex, au fost asociate cu tulburări metabolice care pot crește riscul cardiovascular/cerebrovascular. Aceste modificări metabolice pot include hiperglicemie, dislipidemie și creșterea în greutate. În timp ce medicamentele antipsihotice atipice pot produce anumite modificări metabolice, fiecare medicament din această clasă își are propriul profil specific de risc.

#### *Hiperglicemie*

În timpul tratamentului cu clozapină au fost raportate rar, afectarea toleranței la glucoză și/sau apariția sau exacerbarea diabetului zaharat. Nu a fost determinat încă un mecanism posibil al acestei asocieri. Cazurile de hiperglicemie severă cu cetoacidoză sau comă hiperosmotică au fost raportate foarte rar, la pacienții fără antecedente de hiperglicemie, unele dintre ele fiind letale. Atunci când datele ulterioare au fost disponibile au arătat că întreruperea clozapinei a dus mai ales, la dispariția afectării toleranței la glucoză și reintroducerea clozapinei a dus la recurența acesteia.

Pacienții diagnosticați cu diabet zaharat care au început tratamentul cu antipsihotice atipice, trebuie monitorizați în mod regulat pentru depistarea agravării nivelului glicemiei. Pacienții cu factori de risc pentru diabet zaharat (de exemplu, obezitate, antecedente familiale de diabet) care încep tratamentul cu antipsihotice atipice, trebuie evaluați prin determinarea glicemiei a jeun la inițierea tratamentului, precum și pe toată durata acestuia. Pacienții care dezvoltă simptome de hiperglicemiei în timpul tratamentului cu antipsihotice atipice trebuie monitorizați prin determinarea glicemiei a jeun.

În unele cazuri, nivelul glicemiei s-a normalizat după întreruperea administrării medicamentului antipsihotic atipic; cu toate acestea, la unii pacienți a fost necesară continuarea tratamentului antidiabetic, în ciuda întreruperii medicamentului. Întreruperea tratamentului cu clozapină trebuie luată în considerare la pacienții la care un control medical activ al hiperglicemiei a eșuat.

#### *Dislipidemie*

La pacienții tratați cu antipsihotice atipice, inclusiv Leponex, s-a observat modificarea concentrației plasmatică a lipidelor. Pentru aceștia se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică a lipidelor la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia.

#### *Creșterea în greutate*

S-a observat creșterea în greutate în cazul utilizării medicamentelor antipsihotice atipice, inclusiv Leponex. Se recomandă monitorizarea clinică a greutății.

#### Sindrom de întrerupere, reacții adverse la întreruperea tratamentului

După întreruperea bruscă a tratamentului cu clozapină, au fost raportate reacții acute de întrerupere; de aceea, se recomandă întreruperea treptată a tratamentului.

Dacă este necesară întreruperea bruscă (de exemplu, din cauza leucopeniei), pacientul trebuie să fie atent monitorizat pentru a se depista reapariția simptomelor psihotice și a simptomelor colinergice, cum sunt hiperhidroză, cefalee, greață, vărsături și diaree.



Insuficiență hepatică

Pacienților cu tulburări hepatice stabile preexistente li se poate administra Leponex, dar trebuie să efectueze periodic teste funcționale hepatice. Testele funcționale hepatice trebuie efectuate la pacienții la care simptomele unei posibile disfuncții hepatice cum sunt greața, vărsăturile și/sau anorexia, apar pe parcursul tratamentului cu Leponex. Dacă creșterea valorilor este relevantă clinic (creștere de peste 3 ori limita superioară a normalului) sau apar simptome de icter, tratamentul cu Leponex trebuie întrerupt. Tratamentul se poate relua (vezi „Reînceperea tratamentului” la pct. 4.2) numai atunci când rezultatele testelor funcționale hepatice sunt normale. În aceste cazuri funcția hepatică trebuie monitorizată cu atenție după reintroducerea medicamentului.

Pacienți cu vârsta de 60 ani și peste această vârstă

La pacienții cu vârsta de 60 ani și peste această vârstă se recomandă inițierea tratamentului cu o doză minimă eficace (vezi pct. 4.2).

Hipotensiunea arterială ortostatică poate să apară în tratamentul cu Leponex și au fost raportate cazuri de tahicardie, care poate fi de durată. Pacienții cu vârsta de 60 ani și peste această vârstă, în special cei cu funcție cardiovasculară compromisă, pot fi mai susceptibili la aceste efecte ale Leponex.

Pacienții cu vârsta de 60 ani și peste pot fi susceptibili, în special, la efectele anticolinergice ale clozapinei cum sunt constipația și retenția de urină.

Pacienți cu vârsta de 60 ani și peste această vârstă cu psihoză asociată demenței

La pacienții cu vârsta de 60 ani și peste cu psihoză asociată demenței, nu a fost studiată eficacitatea și siguranța administrării clozapinei. Studiile observaționale sugerează că pacienții cu vârsta de 60 ani și peste cu psihoză asociată demenței, tratați cu medicamente antipsihotice, prezintă un risc crescut de deces. În datele din literatură, factorii de risc care pot să predisună acest grup de pacienți la risc crescut de deces în cazul administrării de medicamente antipsihotice, includ sedare, prezența afecțiunilor cardiace (de exemplu aritmii cardiace) sau afecțiuni pulmonare (de exemplu pneumonie, cu sau fără mecanism de aspirație). Leponex trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta de 60 ani și peste cu demență.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

**Contraindicație la administrarea concomitentă**

Medicamentele cunoscute ca având un potențial substanțial de deprimare a funcției măduvei osoase nu trebuie administrate concomitent cu Leponex (vezi pct. 4.3).

Antipsihoticele retard (care au un potențial de mielosupresie), nu trebuie administrate concomitent cu Leponex pentru că acestea nu pot fi eliminate rapid din organism, în situațiile în care acest lucru este necesar, de exemplu neutropenia (vezi pct. 4.3.).

Alcoolul etilic nu trebuie administrat concomitent cu Leponex datorită posibilei potențări a efectului sedativ.

**Precauții la administrare, incluzând ajustarea dozei**

Leponex poate crește efectele centrale ale deprimantelor sistemului nervos central, cum sunt narcoticele, antihistaminicele și benzodiazepinele. O atenție deosebită se recomandă atunci când se începe tratamentul cu Leponex, la pacienții cărora li se administrează benzodiazepine sau orice alt medicament psihotrop. Acești pacienți pot prezenta un risc crescut de colaps circulator, care, în situații rare, poate fi profund și poate determina stop cardiac și/sau respirator. Nu este clar dacă se poate preveni colapsul cardiac sau respirator prin ajustarea dozei.

Datorită posibilelor efecte aditive, prudența este esențială în cazul administrării concomitente de medicamente cu efect anticolinergic, hipotensiv sau deprimant respirator.

Datorită proprietăților anti-alfa-adrenergice, Leponex poate reduce efectul hipertensiv al noradrenalinei sau a altor medicamente cu efect predominant alfa-adrenergic și să inverseze efectul presor al adrenalinei.

Administrarea concomitentă de medicamente care inhibă activitatea unor izoenzime ale citocromului P450, poate crește concentrația plasmatică a clozapinei și poate fi necesară reducerea dozei de clozapină,

pentru a preveni reacțiile adverse. Acest lucru este mai important pentru inhibitorii CYP 1A2 cum este cafeina (vezi mai jos), inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, fluvoxamina, perazina sau contraceptivele orale (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19). O parte din ceilalți inhibitori ai recaptării serotoninei, cum sunt fluoxetina, paroxetina și într-o măsură mai mică și sertralina sunt inhibitori ai CYP 2D6 și, în consecință, interacțiunile farmacocinetice majore cu clozapina sunt mai puțin probabile. În mod similar, interacțiunile farmacocinetice cu inhibitorii CYP 3A4 cum sunt antimicoticele cu nucleu azol, cimetidina, eritromicina și inhibitorii de protează sunt puțin probabile, deși au fost raportate câteva. Deoarece concentrația plasmatică a clozapinei este crescută de consumul de cafeină și scăzută cu aproape 50% ulterior, în a 5-a zi a perioadei fără cafeină, pot fi necesare modificări ale dozei de clozapină atunci când apare o modificare în obiceiul privind consumul de cafeină. În cazurile de întrerupere bruscă a fumatului, concentrațiile plasmatice de clozapină pot crește, aceasta ducând la o creștere a reacțiilor adverse.

Au fost raportate cazuri de interacțiune între citalopram și clozapină, interacțiune care poate să crească riscul apariției evenimentelor adverse asociate cu clozapina. Nu a fost pe deplin studiată natura acestei interacțiuni.

Administrarea concomitentă de medicamente inductoare ale enzimelor citocromului P450, poate să scadă concentrațiile plasmatice ale clozapinei, determinând o scădere a eficacității. Medicamentele inductoare ale enzimelor citocromului P450 și la care s-au raportat interacțiuni cu clozapina includ, de exemplu carbamazepina (nu trebuie administrată concomitent cu clozapina datorită potențialului său mielosupresiv), fenitoina și rifampicina. Medicamentele inductoare ale CYP1A2, cum este omeprazolul, pot să determine scăderea concentrației plasmatice a clozapinei. Trebuie avută în vedere reducerea potențială a eficacității clozapinei dacă este administrată în asociere cu aceste medicamente.

#### *Alte interacțiuni*

Administrarea concomitentă de litiu sau alte substanțe active pe sistemul nervos central poate crește riscul dezvoltării sindromului neuroleptic malign (SNM).

Au fost raportate rar crize epileptice severe, incluzând declanșarea crizelor la pacienții non-epileptici și cazuri izolate de delir atunci când Leponex a fost administrat concomitent cu acidul valproic. Aceste efecte sunt posibile datorită interacțiunii farmacodinamice al cărei mecanism nu a fost determinat.

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente care sunt fie inhibitori, fie inductori ai izoenzimelor citocromului P450. Până în prezent nu au fost observate interacțiuni relevante clinic cu antidepresivele triciclice, fenotiazine și antiaritmice din clasa Ic, care sunt cunoscute a se lega de citocromul P450 2D6.

Similar altor antipsihotice, se recomandă precauție dacă Leponex este prescris cu medicamente care prelungesc intervalul QTc sau determină dezechilibru electrolitic.

O listă a interacțiunilor medicamentoase considerate a fi cele mai importante cu Leponex este prezentată mai jos, în tabelul 2. Aceasta nu este o listă completă.

**Tabelul 2:** Referință la cele mai frecvente interacțiuni medicamentoase cu clozapină.

<b>Medicament</b>	<b>Interacțiuni</b>	<b>Comentarii</b>
Deprimante ale măduvei osoase (de exemplu, carbamazepina, cloramfenicol), sulfonamide (de exemplu, co-trimoxazol), analgezice pirazolone (de exemplu, fenilbutazona), penicilamine, agenți citotoxici și antipsihotice retard injectabile.	Interacțiunea crește riscul și/sau severitatea supresiei măduvei osoase.	Leponex <b><u>nu trebuie utilizat</u></b> concomitent cu alte medicamente care au potențial cunoscut de supresie a funcției măduvei osoase (vezi pct. 4.3).
Benzodiazepine	Utilizarea concomitentă poate crește riscul de colaps circulator, care poate duce la stop cardiac și/sau respirator.	Deși apariția este rară, se recomandă precauție când se administrează aceste medicamente împreună.

		Rapoartele sugerează că deprimarea și colapsul respirator sunt mai probabil să apară la începutul acestei asocieri, sau atunci când Leponex este adăugat unui tratament stabilit al benzodiazepinei.
Anticolinergice	Leponex potențează acțiunea acestor medicamente prin acțiune anticolinergică aditivă.	Observarea pacienților pentru reacții adverse anticolinergice cum sunt constipația, mai ales atunci când sunt utilizate pentru a ajuta în controlul hipersalivației.
Antihipertensive	Leponex poate potența efectele hipotensive ale acestor medicamente datorită efectelor sale antagoniste simpatomimetice.	Se recomandă precauție dacă Leponex este utilizat concomitent cu medicamente antihipertensive. Pacienții trebuie avertizați de riscul apariției hipotensiunii arteriale, în special în perioada inițială de ajustare a dozei.
Alcool, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), deprimante ale SNC, incluzând narcotice și benzodiazepine.	Cresc efectele centrale. Efecte adiționale de deprimare a SNC și interferența cu performanțele cognitive și motorii atunci când se folosește în asocieri cu aceste medicamente.	Se recomandă precauție dacă se utilizează Leponex concomitent cu alte medicamente active asupra SNC. Pacienții trebuie avertizați de posibilele efecte sedative aditive și atenționați să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.
Medicamente care se leagă în proporție mare de proteine (de exemplu, warfarina și digoxina)	Leponex poate determina o creștere a concentrației plasmatice a acestor medicamente datorită dislocării de pe proteinele plasmatice.	Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse asociate acestor medicamente, și dacă este necesar, se vor ajusta dozele medicamentului care se leagă de proteine.
Fenitoina	Adăugarea fenitoinii tratamentului cu Leponex, poate determina o scădere a concentrațiilor plasmatice ale clozapinei.	Dacă trebuie utilizată fenitoina, pacientul trebuie monitorizat atent privind agravarea sau recurența simptomelor psihotice.
Litiu	Utilizarea concomitentă poate crește riscul dezvoltării sindromului neuroleptic malign (SNM).	Observare pentru semne și simptome ale SNM.
Medicamente inductoare CYP1A2 (de exemplu, omeprazol)	Utilizarea concomitentă poate să scadă concentrațiile plasmatice ale clozapinei.	Trebuie avută în vedere posibilitatea scăderii eficacității clozapinei.
Medicamente inhibitoare CYP1A2 de exemplu, fluvoxamină, cafeină, ciprofloxacina, perazina sau contraceptive orale (CYP1A2,	Utilizarea concomitentă poate să crească concentrațiile plasmatice ale clozapinei.	Potențial de intensificare a reacțiilor adverse. Se recomandă prudență, de asemenea, la întreruperea

CYP3A4, CYP2C19)		administrării concomitente cu inhibitori ai CYP1A2, deoarece determină scăderea concentrațiilor plasmatice ale clozapinei.
------------------	--	--

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Pentru clozapină, există date clinice limitate referitoare la tratamentul cu Leponex la gravide. Studiile efectuate la animale nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionară/fetală, nașterea sau dezvoltarea postnatală (vezi pct. 5.3). Se recomandă precauție în cazul administrării la gravide.

##### Efecte non-teratogene

Nou-născuții expuși la medicamente antipsihotice în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină sunt expuși la riscul apariției după naștere a unor simptome extrapiramidale și/sau de sevraj. La acești nou-născuți au fost raportate agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, afectare respiratorie și tulburări de nutriție. Aceste complicații au variat ca severitate; în timp ce în unele cazuri simptomele s-au atenuat singure, în alte cazuri, nou-născuții au necesitat terapie intensivă sau spitalizare prelungită. Leponex trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial la făt.

##### Alăptarea

Studiile efectuate la animale sugerează că, clozapina, se excretă în lapte și are efect asupra sugarului; prin urmare, mamele tratate cu Leponex nu trebuie să alăpteze.

##### Femeile aflate la vârsta fertilă

Trecerea de la alte antipsihotice la Leponex poate determina revenirea la cicluri menstruale normale. Prin urmare, în cazul femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie luate măsuri contraceptive adecvate.

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Deoarece Leponex poate determina sedare și poate să scadă pragul de apariție a convulsiilor, trebuie evitate activități cum sunt conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor mai ales pe parcursul primelor săptămâni de tratament.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul evenimentelor adverse ale clozapinei este în mare parte previzibil având la bază proprietățile sale farmacologice. O excepție importantă este tendința de a determina agranulocitoză (vezi pct. 4.4). Din cauza acestui risc, utilizarea sa este restricționată la schizofrenia rezistentă la tratamentul standard și în psihozele care apar în timpul bolii Parkinson, în cazurile unde tratamentul standard a eșuat. Deoarece monitorizarea hemogramei este o parte esențială a programului de asistență a pacienților cărora li se administrează clozapină, medicul trebuie să aibă în vedere alte reacții adverse rare dar grave, care pot fi diagnosticate în stadiile primare, numai prin observare atentă și prin chestionarea pacientului, pentru a preveni morbiditatea și mortalitatea.

Cele mai grave reacții adverse apărute la administrarea clozapinei sunt agranulocitoză, convulsii, reacții cardiovasculare și febră (vezi pct. 4.4). Cele mai frecvente reacții adverse sunt somnolență/sedare, amețeli, tahicardie, constipație și hipersalivație.

Datele din experiența provenită din studiile clinice evidențiază faptul că o proporție variabilă din pacienții tratați cu clozapină (de la 7,1 la 15,6%) au întrerupt administrarea din cauza unui eveniment advers, inclusiv numai cele care pot fi atribuite, în mod rezonabil, clozapinei. Cele mai frecvente evenimente considerate cauze ale întreruperii administrării au fost leucopenia, somnolența, amețelile (exclusiv vertij) și tulburarea psihotică.

Descrierea unor reacții adverse:

### Tulburări hematologice și limfatice

Dezvoltarea granulocitopeniei și agranulocitozei este un risc asociat tratamentului cu Leponex. Cu toate că este în general reversibilă la întreruperea tratamentului, agranulocitoza poate determina septicemie cu potențial letal. Deoarece este necesară întreruperea imediată a tratamentului pentru a preveni apariția agranulocitozei, care poate pune viața în pericol, este obligatorie monitorizarea numărului de leucocite WBC (vezi pct. 4.4). Tabelul 3 de mai jos cuprinde incidența estimată a agranulocitozei pentru fiecare perioadă de tratament cu Leponex.

**Tabelul 3. Incidența estimată a agranulocitozei<sup>1</sup>**

<b>Perioada de tratament</b>	<b>Incidența agranulocitozei per 100000 persoană-săptămâni<sup>2</sup> de observație</b>
Săptămânile 0-18	32,0
Săptămânile 19-52	2,3
Săptămânile 53 și peste	1,8

<sup>1</sup> Extrase din registrul britanic al Serviciului de Monitorizare a Pacienților cu Clozaril privind experiența avută între anii 1989 și 2001.

<sup>2</sup> Persoană-timp reprezintă suma unităților individuale de timp la care pacienții înregistrați au fost expuși la Leponex, înaintea apariției agranulocitozei. De exemplu, 100000 persoană-săptămâni poate fi observat la 1000 de pacienți care au fost înregistrați pentru 100 de săptămâni ( $100 \times 1.000 = 100000$ ) sau la 200 de pacienți care au fost înregistrați pentru 500 de săptămâni ( $200 \times 500 = 100000$ ) înaintea apariției agranulocitozei.

Incidența cumulată a apariției agranulocitozei extrasă din registrul britanic al Serviciului de Monitorizare al Pacienților cu Clozaril (0-11,6 ani între 1989 și 2001) este 0,78%. Majoritatea cazurilor (aproximativ 70%) apar în primele 18 săptămâni de tratament.

### Tulburări metabolice și de nutriție

În timpul tratamentului cu clozapină au fost raportate rar afectarea toleranței la glucoză și/sau apariția sau exacerbarea diabetului zaharat. Cazurile de hiperglicemie severă, uneori conducând la cetoacidoză/comă hiperosmotică au fost raportate foarte rar, la pacienții tratați cu Leponex, fără antecedente de hiperglicemie. Concentrațiile plasmatiche ale glucozei au revenit la normal, la majoritatea pacienților, după întreruperea Leponex și reînțoarcerea la tratament a determinat, în câteva cazuri, o recurență a hiperglicemiei. Deși majoritatea pacienților au prezentat factori de risc legați de diabetul zaharat non-insulinodependent, hiperglicemia a fost, de asemenea, certificată la pacienții fără factori de risc cunoscuți (vezi pct. 4.4).

### Tulburări ale sistemului nervos

Evenimentele adverse foarte frecvent observate includ somnolență/sedare și amețeli.

Leponex poate determina modificări EEG, incluzând apariția de complexe vârf-undă. Poate să scadă pragul de apariție a convulsiilor într-un mod dependent de doză și poate induce reacții mioclonice sau convulsii generalizate. Aceste simptome apar mai probabil la creșteri rapide ale dozei și la pacienții cu epilepsie pre-existentă. În astfel de cazuri, doza trebuie redusă și, dacă este necesar, se va începe un tratament anticonvulsivant. Carbamazepina trebuie evitată datorită potențialului său de deprimare a funcției măduvei osoase și trebuie luată în considerare posibilitatea unei interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente anticonvulsivante. În cazuri rare pacienții tratați cu Leponex pot prezenta delir.

Foarte rar, au fost raportate cazuri de diskinezie tardivă la pacienții tratați cu Leponex, care au fost tratați cu alte antipsihotice. La pacienții la care a apărut diskinezie tardivă în timpul tratamentului cu alte antipsihotice s-a înregistrat o îmbunătățire în timpul tratamentului cu Leponex.

### Tulburări cardiace

Pot să apară tahicardie și hipotensiune posturală, cu sau fără sincopă, în special în primele săptămâni de tratament. Prevalența și severitatea hipotensiunii arteriale este influențată de rata și de magnitudinea ajustării dozei. În timpul tratamentului cu Leponex a fost raportat colapsul circulator ca rezultat al unei hipotensiuni arteriale profunde, în general asociat de o ajustare agresivă a medicamentului, cu posibile consecințe serioase de apariție a stopului cardiac sau respirator.

O parte mică din pacienții tratați cu Leponex au avut modificări ale ECG, asemănătoare cu cele observate la alte medicamente antipsihotice, incluzând adâncirea segmentului S-T și aplatizarea sau inversarea undelor T, care revin la normal după întreruperea Leponex. Semnificația clinică a acestor modificări este neclară. Totuși, aceste modificări au fost observate la pacienții cu miocardită, și din acest motiv trebuie luate în considerare.

Au fost raportate cazuri izolate de aritmii, pericardită/exsudat pericardic și miocardite, unele din cazuri fiind letale. Majoritatea cazurilor de miocardită au apărut în primele 2 luni de la începerea tratamentului cu Leponex. Cardiomiopatia a apărut în general, mai târziu, pe parcursul tratamentului.

Eozinofilia a fost raportată împreună cu unele cazuri de miocardită (aproximativ 14%) și pericardită/exsudat pericardic; totuși, nu se cunoaște dacă eozinofilia este un factor predictiv sigur pentru cardită.

Semnele și simptomele miocarditei sau cardiomiopatiei includ tahicardie persistentă și în stare de repaus, palpitații, aritmii, dureri toracice și alte semne și simptome ale insuficienței cardiace (de exemplu, oboseală inexplicabilă, dispnee, tahipnee), sau simptome care mimează infarctul miocardic. Alte simptome care pot fi adăugate la cele de mai sus sunt cele asemănătoare gripei.

Au apărut cazuri de moarte subită, inexplicabilă, atât printre pacienții cu afecțiuni psihice cărora li s-a administrat tratament antipsihotic convențional, cât și între pacienții cu afecțiuni psihice netratați. Asemenea cazuri de moarte subită au fost raportate foarte rar, în cazul pacienților care au primit Leponex.

#### Tulburări vasculare

S-au raportat cazuri rare de tromboembolie.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Deprimarea respiratorie sau stopul respirator au apărut în cazuri foarte rare, cu sau fără colaps circulator (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5.).

#### Tulburări gastro-intestinale

S-au observat foarte frecvent constipație și hipersalivație și, frecvent, greață și vărsături. Foarte rar, poate să apară ileus (vezi pct. 4.4).

Rar, tratamentul cu Leponex poate fi asociat cu disfagie. Poate să apară aspirația hranei ingerate la pacienții cu disfagie sau ca o consecință a supradozajului acut.

#### Tulburări hepatobiliare

Pot să apară creșteri tranzitorii, asimptomatice ale enzimelor hepatice și, rar, hepatită și icter colestatic.

Foarte rar a fost raportată hepatită necrotică fulminantă. Dacă apare icter, Leponex trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4). În cazuri rare s-a raportat pancreatită acută.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

S-au raportat cazuri izolate de nefrită interstițială acută în asociere cu tratamentul cu Leponex.

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

S-au raportat cazuri foarte rare de priapism.

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Au fost raportate cazuri de sindrom neuroleptic malign (SNM), la pacienții tratați cu Leponex, fie administrat singur, fie în asociere cu litium sau cu alte medicamente active pe sistemul nervos central.

S-au raportat reacții acute ale sindromului de întrerupere (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos (Tabelul 4), cuprinde reacțiile adverse adunate din raportările spontane și pe parcursul studiilor clinice.

Tabelul 4: Frecvența evenimentelor adverse spontane și a celor raportate în studiile clinice, asociate tratamentului.

Reacțiile adverse au fost raportate în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență (vezi tabelul). Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ); foarte rare ( $<1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<b>Infecții și infestări</b>	
Cu frecvență necunoscută	Sepsis
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Frecvente	Leucopenie/număr redus de leucocite/neutropenie, eozinofilie, leucocitoză
Mai puțin frecvente	Agranulocitoză
Rare	Anemie
Foarte rare	Trombocitopenie, trombocitemie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Cu frecvență necunoscută	Angioedem*, vasculită leucocitoclastică*
<b>Tulburări endocrine</b>	
Cu frecvență necunoscută	Sindrom tip pseudofeocromocitom
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Creșterea în greutate
Rare	Diabet zaharat, afectarea toleranței la glucoză, obezitate*
Foarte rare	Comă hiperosmolară, cetoacidoză, hiperglicemie severă, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	Dizartrie
Mai puțin frecvente	Disfemie
Rare	Agitație, neliniște
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente	Somnolență/sedare, amețeli
Frecvente	Convulsii/Convulsii mioclonice, simptome extrapiramidale, acatizie, tremor, rigiditate, cefalee
Mai puțin frecvente	Sindrom neuroleptic malign
Rare	Confuzie, delir
Foarte rare	Dischinezie tardivă, simptome obsesiv-compulsive
Cu frecvență necunoscută	Sindrom colinergic (după întreruperea bruscă a tratamentului)*, modificări EEG*, pleurotonus*, sindromul picioarelor neliniștite*
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente	Vedere încețoșată
<b>Tulburări cardiace</b>	
Foarte frecvente	Tahicardie

Frecvente	Modificări ECG
Rare	Colaps circulator, aritmii, miocardită, pericardită/exsudat pericardic
Foarte rare	Cardiomiopatie, stop cardiac
Cu frecvență necunoscută	Infarct miocardic cu potențial letal*, miocardită cu potențial letal*, durere toracică/angină pectorală*, fibrilații atriale*, palpitații*, insuficiență mitrală asociată cu cardiomiopatie cauzată de administrarea de clozapină*
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Sincopă, hipotensiune arterială ortostatică, hipertensiune arterială
Rare	Tromboembolism
Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială*, tromboembolism venos
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Rare	Aspirarea hranei ingerate, pneumonie și infecții de tract respirator inferior cu potențial letal, sindrom de apnee în somn*
Foarte rare	Deprimare respiratorie/stop respirator
Cu frecvență necunoscută	Pleurezie*, congestie nazală*
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente	Constipație, hipersalivație
Frecvente	Greață, vărsături, anorexie, uscăciunea mucoasei bucale
Rare	Disfagie
Foarte rare	Obstrucții intestinale/ileus paralytic/fecaloame impactate, creșterea în volum a glandei parotide
Cu frecvență necunoscută	Megacolon cu potențial letal*, infarct/ischemie intestinală cu potențial letal*, diaree*, discomfort abdominal/pirozis/dispepsie*, colită*
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Frecvente	Creșterea valorii enzimelor hepatice
Rare	Pancreatită, hepatită, icter colestatic
Foarte rare	Necroză hepatică fulminantă
Cu frecvență necunoscută	Steatoză hepatică*, necroză hepatică*, hepatotoxicitate*, fibroză hepatică*, ciroză hepatică*, tulburări hepatice, inclusiv acele evenimente hepatice care pot avea consecințe amenințătoare pentru viață, cum ar fi leziunea hepatică (hepatice, colestatice și mixte), insuficiență hepatică care poate fi fatală și transplantul hepatic.*



<b>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte rare	Reacții cutanate
Cu frecvență necunoscută	Tulburări de pigmentare*
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Cu frecvență necunoscută	Rabdomioliză*, hipotonie musculară *, spasme musculare*, dureri musculare *, lupus eritematos sistemic*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente	Retenție urinară, incontinență urinară
Foarte rare	Nefrită interstițială
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală*, enurezis nocturn*
<b>Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală</b>	
Cu frecvență necunoscută	Sindromul neonatal de întrerupere (vezi pct. 4.6)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Foarte rare	Priapism
Cu frecvență necunoscută	Ejaculare retrogradă*
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	Hipertermie benignă, modificări ale transpirației/în reglarea temperaturii, febră, fatigabilitate
Foarte rare	Moarte subită inexplicabilă
Cu frecvență necunoscută	Poliserozită*
<b>Investigații diagnostice</b>	
Rare	Valori crescute ale CPK
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
Mai puțin frecvente	Căderi (asociate cu convulsii induse de administrarea clozapinei, somnolență, hipotensiune posturală, instabilitate motorie și senzorială)*

\* Reacțiile adverse rezultate după punerea pe piață a medicamentului sau din raporările spontane și din datele din literatură.

Au fost observate evenimente foarte rare de tahicardie ventriculară, stop cardiac și prelungire a intervalului QT care pot fi asociate cu torsada vârfurilor deși nu există o relație cauzală concludentă privind utilizarea acestui medicament.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de

raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### 4.9 Supradozaj

În cazurile de supradozaj acut intențional sau accidental cu Leponex la care există informații despre evoluție, rata mortalității este de aproximativ 12%. Cele mai multe decese au fost asociate cu insuficiență cardiacă sau pneumonie datorată aspirației și au apărut la doze peste 2000 mg. S-au raportat cazuri de pacienți care și-au revenit după o supradoză de peste 10000 mg. Totuși, la câțiva adulți, în special la cei care nu au fost tratați anterior cu Leponex, ingestia unor doze mici, de exemplu 400 mg, a dus la comă care amenință viața și într-un singur caz, la deces. La copii mici, ingestia a 50 până la 200 mg a determinat sedare puternică sau comă, fără a fi letală.

##### Semne și simptome

Somnolență, letargie, areflexie, comă, confuzie, halucinații, agitație, delir, simptome extrapiramidale, hiperreflexie, convulsii; sialoree, midriază, vedere încețoșată, termolabilitate; hipotensiune arterială, colaps, tahicardie, aritmii cardiace, pneumonie de aspirație, dispnee, deprimare respiratorie sau insuficiență respiratorie.

##### Tratament

Nu există antidot specific pentru Leponex.

Lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune vegetal activat în primele 6 ore după ingerarea medicamentului. Este puțin probabil ca dializa peritoneală și hemodializa să fie eficiente. Tratament simptomatic cu monitorizare cardiacă continuă, supravegherea respirației, monitorizarea electroliților și a echilibrului acido-bazic. Administrarea adrenalinei trebuie evitată în tratamentul hipotensiunii arteriale, datorită posibilității unui efect „adrenalinic invers“.

Este necesară o supraveghere medicală atentă pentru cel puțin 5 zile, datorită riscului unor reacții întârziate.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antipsihotice, diazepine, oxazepine și tiazepine, codul ATC N05AH02

S-a demonstrat că Leponex este un medicament antipsihotic diferit de antipsihoticele clasice.

În experimentele farmacologice, clozapina nu produce catalepsie și nu inhibă comportamentul stereotip indus de apomorfina sau amfetamină. Are doar o activitate slabă de blocare a receptorilor dopaminici D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> și D<sub>5</sub>, dar are o afinitate mare pentru receptorii D<sub>4</sub> în plus față de efectele puternice anti-alfa-adrenergice, anticolinergice, antihistaminice și de inhibare a reacției "de trezire". De asemenea, s-a demonstrat că are proprietăți antiserotonice.

Din punct de vedere clinic, clozapina produce o sedare rapidă și marcată și exercită efecte antipsihotice la pacienții cu schizofrenie rezistentă la alte tratamente.

În astfel de cazuri, clozapina s-a dovedit eficientă mai ales în studiile efectuate pe termen scurt, în ceea ce privește ameliorarea simptomelor schizofrenice, atât pozitive cât și negative. Într-un studiu clinic deschis efectuat la 319 pacienți rezistenți la tratamentul standard, timp de 12 luni, s-au observat îmbunătățiri relevante clinic la 37% din pacienți, în prima săptămână de tratament și la un plus de 44% din pacienți, până la sfârșitul celor 12 luni. Îmbunătățirea a fost definită ca reducerea cu aproximativ 20% față de valoarea de bază din scala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale Score). În plus, au fost descrise îmbunătățiri ale unor aspecte ale disfuncției cognitive.

Comparativ cu antipsihoticele clasice, clozapina produce mai puține reacții extrapiramidale majore, cum sunt distonia acută, reacții adverse de tip parkinsonian și acatizie. În contrast cu antipsihoticele clasice, clozapina determină creșteri mici sau nu crește deloc nivelul prolactinei, evitându-se astfel reacții adverse cum sunt ginecomastia, amenoreea, galactoreea și impotența.

Reacțiile adverse potențial severe care pot să apară pe parcursul tratamentului cu Leponex sunt granulocitopenia și agranulocitoza cu o incidență estimată de 3%, respectiv 0,7%. Având în vedere acest risc, utilizarea Leponex trebuie limitată la pacienții rezistenți la tratamentul standard sau pacienții cu psihoze în cadrul bolii Parkinson, când alte strategii terapeutice au eșuat (vezi pct. 4.1) și la care se poate face examen hematologic periodic (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Absorbția clozapinei administrate oral este de 90 până la 95%; ritmul și rata de absorbție nu sunt influențate de alimente.

Clozapina este metabolizată moderat la primul pasaj hepatic, având ca rezultat o biodisponibilitate absolută de 50 până la 60%.

### Distribuție

La starea de echilibru, când este administrată de două ori pe zi, concentrațiile plasmatice maxime apar în medie la 2,1 ore (între 0,4 - 4,2 ore), iar volumul aparent de distribuție este de 1,6 l/kg. Clozapina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 95%.

### Metabolizare

Clozapina este aproape complet metabolizată înainte de excreție de către CYP1A2 și 3A4, și într-o oarecare măsură de către CYP2C19 și 2D6. S-a constatat că doar unul dintre metaboliții principali, metabolitul demetil este activ. Acțiunile lui farmacologice seamănă cu cele ale clozapinei, dar sunt mult mai slabe și de scurtă durată.

### Eliminare

Eliminarea sa este bifazică, cu un timp terminal mediu de înjumătățire plasmatică de 12 ore (interval 6 - 26 ore). După doze unice de 75 mg timpul mediu terminal de înjumătățire plasmatică a fost de 7,9 ore; el crește la 14,2 ore la starea de echilibru atinsă prin administrarea zilnică de 75 mg clozapină pentru cel puțin 7 zile.

În urină și fecale se detectează doar urme slabe de medicament nemetabolizat. Aproximativ 50% din doza administrată fiind excretată sub formă de metaboliți în urină, iar 30% în materiile fecale.

### Liniaritate/non-liniaritate

Creșteri ale dozei de la 37,5 mg până la 75 mg și 150 mg administrate de două ori pe zi a avut ca rezultat la starea de echilibru creșteri liniare direct proporționale cu doza în aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și la concentrația plasmatică maximă și la concentrația plasmatică minimă.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice având la bază studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate la doze repetate, genotoxicitate și potențial carcinogen (pentru toxicitatea asupra funcției de reproducere, vezi pct. 4.6), nu au relevat nici un risc special neașteptat la om.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Povidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Talc

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate  
Cutie cu 5 blistere din PVC-PE-PVDC/Al a câte 10 comprimate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Nu sunt necesare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

VIATRIS HEALTHCARE LIMITED  
Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, Dublin, Irlanda

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12018/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie, 2022