

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEPONEX® 25 mg tablet

LEPONEX agranülositoza neden olabilir. Kullanımı aşağıda belirtilen hasta grupları ile sınırlandırılmalıdır:

- Antipsikotik ilaç tedavisini tolere edemeyen veya yanıt vermeyen şizofreni hastalarında, diğer tedavi stratejilerinin başarısız olduğu Parkinson hastalığındaki psikozda veya nükseden intihar davranışı riski taşıyan şizofreni veya şizoafektif bozukluğu olan hastalarda (Bkz. 4.1)
- Başlangıçta lökosit bulguları normal olanlarda (beyaz kan hücresi sayısı (WBC) $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{L}$) ve mutlak nötrofil sayısı (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{L}$))
- Beyaz kan hücresi sayısı (WBC) ve mutlak nötrofil sayısı (ANC) normal sınırlar içerisinde olan hastalarda uygulama şekli şöyledir: Tedavinin ilk 18 haftası boyunca haftada bir kez, daha sonra tedavi boyunca en az her 4 haftada bir kez kan testi yapılması gerekir. Hastanın LEPONEX tedavisi boyunca ve tedavi kesildikten sonraki ilk 4 hafta boyunca izlenmesi gerekmektedir.

Hekimler, gerekli uyarıları dikkate almalıdır. LEPONEX kullanan hastada, herhangi bir infeksiyon gelişmesi durumunda, derhal hekim ile iletişime geçilmesi, her görüşmede hastaya hatırlatılmalıdır. Ateş, boğaz ağrısı gibi grip benzeri şikayetlere ve nötropeni gibi diğer infeksiyon durumlarına özellikle dikkat edilmelidir.

LEPONEX resmi önerilere uygun olarak tıbbi gözetim altında verilmelidir.

Miyokardit:

Klozapin, bazı seyrek olgularda ölümle sonuçlanan miyokardit riskinin artmasıyla ilişkilendirilmektedir. Miyokardit risk artışı tedavinin ilk 2 ayında en yüksek düzeydedir. Seyrek olarak da ölümcül kardiyomiyopati olguları da bildirilmiştir.

Özellikle de tedavinin ilk 2 ayında, dinlenirken sürekli taşikardi ve/veya palpitasyon, aritmi, göğüs ağrısı ve diğer kalp yetmezliği işaret ve belirtileri (örneğin açıklanamayan yorgunluk, dispne, takipne gibi) ya da miyokard infarktüsünü taklit eden belirtiler yaşayan hastalarda miyokardit ya da kardiyomiyopatiden şüphelenilmelidir.

Miyokardit ya da kardiyomiyopatiden şüpheleniliyorsa LEPONEX tedavisi gecikmeksizin durdurulmalı ve hasta derhal bir kardiyoloğa sevk edilmelidir.

Klozapinin indüklediği miyokardit ya da kardiyomiyopati gelişen hastalar klozapine tekrar maruz bırakılmamalıdır.

2. KALİTATİF VE KANTİFATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klozapin 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 48 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak sarı renkli bir yüzü çentikli tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

- Tedaviye dirençli şizofreni

LEPONEX tedavisi, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında ya da klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen veya toleransı olmayan şizofreni hastalarında endikedir.

Tedaviye yanıt vermeme, yeterli süre için reçetelendirilen atipik antipsikotik bir ajan da dahil olmak üzere, yeterli dozda en az iki farklı antipsikotik ajanın kullanımına rağmen tatminkar klinik iyileşmenin az olması olarak tanımlanmaktadır.

İntolerans, ciddi ve tedavi edilemeyen nörolojik advers etkiler (ekstrapiramidal yan etkiler veya tardiv diskinezi) nedeniyle, klasik antipsikotikler ile yeterli klinik fayda sağlanmasının imkansız olması şeklinde tanımlanır.

- Nükseden intihar davranışı riski

LEPONEX şizofreni hastalarında nükseden intihar davranışı riskinin azaltılmasında veya yakın zamanda veya geçmişteki klinik durum esas alınarak intihar davranışı riski taşıdığı düşünülen şizoafektif bozukluğu olan hastalarda endikedir. İntihar davranışı, hastanın yüksek düzeyde ölüm riski taşıyan eylemlerde bulunmasını ifade eder.

- Parkinson hastalığı süresince ortaya çıkan psikoz

LEPONEX ayrıca, standart tedavinin başarısız olduğu vakalarda, Parkinson hastalığı süresince ortaya çıkan psikozla bağlı bozukluklarda da endikedir.

Standart tedavinin başarısız olması, psikotik semptomların kontrolünün azalması ve/veya aşağıdaki önlemler alındıktan sonra ortaya çıkan fonksiyonel olarak kabul edilemez motor bozuklukların başlangıcı olarak tanımlanır:

- Trisiklik antidepressanları da kapsayan antikolinergik tedavinin bırakılması
- Dopaminerjik etkili parkinson tedavi dozunun azaltılması girişimi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Dozaj her hastanın durumuna göre ayrı ayrı düzenlenmelidir. Her hasta için en düşük etkili doz kullanılmalıdır. Hipotansiyon, nöbet ve sedasyon risklerini en aza indirmek üzere dikkatli titrasyon ve bölünmüş dozaj programı gereklidir.

LEPONEX tedavisine başlangıç beyaz kan hücreleri sayısı $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9 /\text{L}$) olan ve mutlak nötrofil sayısı $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9 /\text{L}$) normal limit olarak standardize edilen hastalar ile sınırlandırılmalıdır.

Benzodiyazepin ya da seçici serotonin geri-alım inhibitörleri gibi klozapin ile farmakokinetik etkileşimi olan ilaçları kullanan hastalarda doz ayarlaması endikedir. (Bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Oral uygulama için aşağıdaki doz şeması önerilir:

Tedaviye dirençli şizofreni hastaları:

Başlangıç tedavisi: İlk gün 1 veya 2 kez 12.5 mg (25 mg'lık tabletin yarısı), takip eden 2'inci gün ise 1 veya 2 kez 25 mg tablet verilir. İyi tolere edildiğinde günlük doz, 25 mg ila 50 mg'lık artışlarla yavaş bir şekilde 2-3 hafta içinde günde 300 mg'a ulaşacak düzeyde artırılır. Daha sonra eğer gerekirse günlük dozda, yarım haftalık veya tercihen 1 haftalık aralarla 50 mg ila 100 mg'lık artışlar yapılabilir.

Terapötik doz seviyesi: Hastaların çoğunda antipsikotik etkiye, gün içinde bölünerek verilen 300-450 mg'lık dozla ulaşılabilir. Bazı hastalar daha düşük dozlar ile tedavi edilebilirken, bazıları 600 mg/gün'e ulaşan dozlara ihtiyaç duyabilir. Toplam günlük doz yatma zamanında daha fazla olacak şekilde bölünerek verilir. İdame dozu için aşağıya bakınız.

Maksimum doz: Tam terapötik yarar elde etmek için bazı hastalarda dikkatli yapılan artışlarla (örn. 100 mg'ı geçmemek kaydıyla) günlük 900 mg'a kadar çıkılmasına izin verilir. Günlük 450 mg'ın üzerindeki dozlarda gelişebilecek istenmeyen advers etkilerin (özellikle epilepsi nöbetleri) oluşma ihtimali akılda tutulmalıdır.

İdame dozu: Maksimum terapötik etkiye ulaşıldıktan sonra hastaların çoğunda idame tedavisi daha düşük dozlarla gerçekleştirilir. Dozun dikkatli bir şekilde aşağı çekilmesi tavsiye edilir. Tedaviye en az 6 ay devam edilir. Eğer günlük doz 200 mg'ı geçmiyorsa akşamları uygulanacak tek doz uygun olabilir.

Tedavinin sonlanması: LEPONEX tedavisinin bitirilmesi planlandığında dozun 1-2 haftalık bir dönemde tedrici olarak azaltılması önerilir. İlacın aniden kesilmesi gerektiğinde (örn. lökopeni sebebiyle) psikotik semptomların ve kolinerjik etkinin yeniden ortaya çıkmasıyla (rebound) ilgili semptomların nüksetmesi açısından hastanın durumu dikkatle gözlenmelidir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Tedaviye yeniden başlama: Son verilen LEPONEX dozundan 2 günden daha fazla süre geçmişse ve tedaviye yeniden başlanacaksa hastalarda tedaviye ilk gün günde 1 veya 2 kez verilen 12.5 mg (25 mg'lık tabletin yarısı) LEPONEX ile başlanır. Eğer bu doz iyi tolere edilirse LEPONEX dozunun terapötik düzeylere titrasyonu başlangıç tedavisi için tavsiye edilenden daha hızlı bir şekilde olabilir. Ama daha önce ilk dozla solunum veya kardiyak durma geçirmiş, fakat daha sonra terapötik doza ulaşana kadar başarılı bir şekilde titrasyon yapılması mümkün olmuş hastalarda yeniden titrasyon çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Daha önce uygulanan antipsikotik tedavisinden LEPONEX'e geçiş: Genel olarak LEPONEX'in, diğer antipsikotikler ile birlikte kullanılmaması tavsiye edilir. Oral antipsikotik tedavisi altında olan hastalarda LEPONEX ile tedaviye başlanılacağı zaman önce diğer antipsikotiğin dozunun azaltılması veya azaltılarak kesilmesi tavsiye edilir. LEPONEX tedavisine başlamadan önce, hekim, klinik durumu esas alarak, diğer antipsikotik tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar vermelidir.

Şizofrenide ve şizoafektif bozuklukta intihar davranışı riskinin azaltılması:

Tedaviye direnç gösteren şizofreni hastalarında LEPONEX kullanımına ilişkin yukarıda belirtilen doz ve uygulama tavsiyelerine, nükseden intihar davranışı riski taşıyan şizoafektif bozukluğu olan hastalarda veya şizofreni hastalarında da uyulmalıdır.

İntihar davranışı riskinin azaltılmasını devam ettirmek için, en az iki yıl boyunca LEPONEX ile tedavi önerilir. İki yıllık tedavi sonucunda hastanın intihar davranışı riskinin yeniden değerlendirilmesi önerilir ve bundan sonra hastanın tedavi süresince intihar davranışı riskinin ayrıntılı değerlendirilmesi esas alınarak LEPONEX tedavisine devam edilme kararı belirli aralıklarla yeniden değerlendirilir.

Standart tedavinin başarısız olduğu vakalarda Parkinson hastalığının seyri boyunca ortaya çıkan psikotik bozukluklar:

Başlangıç tedavisi: Akşam alınan başlangıç dozu günde 12.5 mg'ı (25 mg'lık tabletin yarısı) aşmamalıdır. Ardışık doz yükseltmeleri 12.5 mg'lık artışlarla yapılmalıdır. Haftada en çok iki artış yapılarak maksimum 50 mg'a çıkılmalıdır ve bu doza mutlak nötrofil sayısı 2.haftanın sonunda ulaşılabilir. Total günlük miktarın akşamları tek doz olarak verilmesi tercih edilir.

Terapötik doz seviyesi: Ortalama etkin doz genellikle 25 ve 37.5 mg/gün'dür. En az bir hafta süresince 50 mg'lık dozlarla yapılan tedaviden tatminkar bir terapötik yanıt alnamaması durumunda dozaj dikkatle haftada 12.5 mg arttırılabilir.

Maksimum doz: Günde 50 mg'lık doz yalnızca istisnai durumlarda aşılmalıdır ve maksimum doz olan günde 100 mg doz asla aşılmamalıdır.

Doz artışları ortostatik hipotansiyon, aşırı sedasyon veya konfüzyon durumlarında sınırlandırılmalı veya ertelenmelidir. Kan basıncı tedavinin ilk haftalarında izlenmelidir.

İdame dozu: En az 2 hafta boyunca psikotik semptomların tamamen remisyona girmesi durumunda hastanın motor durumuna bakılarak, eğer endike ise antiparkinson ilaç dozunda bir artış mümkündür. Bu yaklaşım, psikotik semptomların tekrar ortaya çıkması ile sonuçlanıyor ise, LEPONEX dozu, bir veya iki bölünmüş doz şeklinde alınarak (bkz. yukarı) haftada 12.5 mg'lık artışlar ile maksimum günde 100 mg doza kadar arttırılabilir.

Tedavinin sonlanması: En az 1 haftalık bir periyotta (tercihan iki hafta) 12.5 mg'lık basamaklarla tedrici olarak doz azaltılması önerilir.

Nötropeni veya agranülositoz durumlarında tedavi derhal kesilmelidir. Bu durumda semptomlar tekrar edebileceğinden, hastanın psikiyatrik açıdan dikkatle izlenmesi esastır.

HEKİM KONTROLÜ DIŞINDA KESİNLİKLE KULLANILMAMALIDIR.

Uygulama şekli:

Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Kardiyovasküler bozukluklar

Kardiyovasküler bozuklukları olan hastalarda (not: şiddetli kardiyovasküler bozukluklar kontrendikasyondur) başlangıç dozu ilk günde bir kez verilen 12.5 mg olup, dozaj artışı yavaş ve küçük oranlarda olmalıdır.

Böbrek yetmezliği: Hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu ilk günde bir kez verilen 12.5 mg olup, dozaj artışı yavaş ve küçük oranlarda olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalar LEPONEX kullanırken, düzenli karaciğer fonksiyon testleri takibi ile birlikte dikkat gösterilmelidir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik çalışmalar yürütülmemiştir. 16 yaş altı çocuklarda ve ergenlerde LEPONEX güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon: 60 yaş ve üzeri hastalarda tedaviye özellikle düşük dozlarla (ilk gün bir defada 12.5 mg) başlanması ve sonraki doz artışının günde 25 mg olarak sınırlandırılması önerilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Klozapin veya LEPONEX'in diğer bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık,
- Düzenli olarak kan testleri yapılamayan hastalar,
- Geçmişinde ilaca bağlı toksik ya da idyosenkratik granülositopeni / agranülositoz (önceki bir kemoterapi ile oluşmuş granülositopeni / agranülositoz dışında),
- Geçmişte LEPONEX'e bağlı agranülositoz oluşmuş hastalar,
- Bozulmuş kemik iliği fonksiyonu,
- Kontrol altına alınamayan epilepsi,
- Alkolik ve diğer toksik psikozlar, ilaç intoksikasyonu, koma durumları,
- Dolaşım kollapsı ve/veya herhangi bir neden ile oluşmuş MSS depresyonu,
- Şiddetli, renal ve kardiyak yetmezlik durumlarında (örn. miyokardit),
- Mide bulantısı, anoreksi ve sarılık ile birlikte seyreden aktif karaciğer hastalığı ilerleyen karaciğer hastalığı ve hepatik yetmezlik,
- Paralitik ileus durumlarında kontrendikedir.
- Agranülositoza yol açma olasılığı olduğu bilinen ilaçlar ile birlikte LEPONEX tedavisine başlanmamalıdır; depo antipsikotikler ile birlikte LEPONEX kullanımı önerilmemektedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uzun QT Sendromu/ Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Özel kullanım tedbirleri:

Agranülositoz:

LEPONEX, agranülositoza yol açabilir. Agranülositoz sıklığı ve fatalite oranının gelişen agranülositozda azaldığı beyaz kan hücresi sayımı ve mutlak nötrofil sayısı izlenmesi ile belirlenmiştir. LEPONEX'in agranülositozla olan ilişkisi nedeniyle aşağıdaki önlemlerin alınması gereklidir:

Bu risklerden dolayı LEPONEX belirtilen endikasyonlar ile sınırlı olarak kullanılmalıdır ve:

- Başlangıçta normal lökosit bulguları (beyaz kan hücresi sayısı $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9 /\text{L}$) ve mutlak nötrofil sayısı $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9 /\text{L}$)) olanlarda ve

- Beyaz kan hücresi sayısı ve mutlak nötrofil sayısı düzenli olanlarda uygulama şekli şöyledir: Tedavinin ilk 18 haftası boyunca haftalık olarak, daha sonra tüm tedavi boyunca en az her 4 haftada bir kez. Hastanın izlenmesine tedavi süresince ve LEPONEX tedavisi tamamen kesildikten sonraki 4 hafta boyunca devam edilmelidir.

Klozapin tedavisine başlamadan önce hastalara kan testi (bkz. "agranülositoz") ve fizik muayene yapılmalı ve anamnez alınmalıdır. Geçmişte kalp hastalığı olan veya fizik muayenede anormal kardiyak bulgular saptanan hastalar EKG 'yi de içine alan diğer kontroller için bir uzmana sevk edilmelidirler ve ancak beklenen fayda, risklerden daha ağır basıyorsa tedaviye başlanmalıdır. Tedavi eden hekim tedavi öncesi EKG uygulamasını göz önünde bulundurmalıdır.

LEPONEX'i reçete eden hekimler uyarılara tamamen uymalıdır.

Tedaviye başlamadan önce hekimler, hastanın daha önce klozapine karşı tedavinin kesilmesini gerektirecek bir advers hematolojik reaksiyon gösterip göstermediğini bilmek zorundadırlar. Reçeteler, iki kan sayımı arasındaki zamandan daha uzun periotları kapsamamalıdır.

LEPONEX tedavisi süresince herhangi bir zamanda beyaz kan hücresi sayısı $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9 /\text{L}$)'den daha az ise veya mutlak nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9 /\text{L}$) 'den daha az ise LEPONEX tedavisinin derhal durdurulması zorunludur.

LEPONEX alan hastalara, herhangi bir infeksiyon durumunda hekim ile derhal temas kurması her konsültasyonda hatırlatılmalıdır. Nötropeni belirtisi olabilecek, nezle benzeri ateş, boğaz ağrısı benzeri herhangi bir infeksiyon durumuna özellikle dikkat edilmelidir. Hastalar ve yakınları, bu semptomlardan herhangi birisi ortaya çıktığında derhal kan sayımı yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidirler. Reçeteyi veren hekimler hastaların kan sayımına dair tüm kayıtları saklamalıdır.

Reçete eden hekimlerin, gelecekte herhangi bir aşamada bu verilerden faydalanmak üzere, hastaların tüm kan sonuçlarını kaydetmeleri ve gelecekte hastanın tehlikeye atılmaması için gerekli her tür önlemi almaları gerekmektedir.

Kemik iliğini baskılama potansiyeli olan ilaçlar, LEPONEX ile birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca, miyelosupresif potansiyeli olan uzun etkili depo antipsikotikler, granülositopeni gibi, uzun etkili depo antipsikotiklerin vücuttan hızla uzaklaştırılması gereken durumlarda, uzaklaştırılmalarının imkansız oluşundan dolayı birlikte kullanılmamalıdır.

Geçmişte primer kemik iliği problemi olmuş hastalarda LEPONEX tedavisi hastaya yararı muhtemel riskten daha fazla ise uygulanmalıdır. LEPONEX ile tedaviye başlanmadan önce hastalar bir hematolog tarafından dikkatle kontrol edilmelidir.

İyi huylu etnik nötropeni nedeniyle düşük lökosit sayısı olan hastalara özel dikkat gösterilmeli ve LEPONEX tedavisi ancak bir hematoloğun onayından sonra başlatılmalıdır.

Lökosit sayımı ve mutlak nötrofil granülosit izlenmesi:

Sadece normal lökosit sayımı ve normal mutlak nötrofil sayımı (lökosit sayımı $\geq 3500/\text{mm}^3$ ve mutlak nötrofil sayımı $\geq 2000/\text{mm}^3$) olan hastaların tedaviye başlamalarını sağlamak amacıyla LEPONEX tedavisine başlamadan 10 gün önce hastalarda lökosit sayımı ve lökosit formülü yapılmalıdır. LEPONEX tedavisine başladıktan sonra 18 hafta boyunca her hafta ve daha sonra en az dört haftada bir lökosit ve mümkünse mutlak nötrofil sayımı yapılmalıdır. Daha sonraki

tedavi süresince ve LEPONEX tedavisinin tümüyle kesilmesinden 4 hafta sonrasına kadar veya hematolojik iyileşme sağlanıncaya kadar devam edilmelidir.

Reçete yazan hekimler gerekli güvenlilik önlemlerine tam uyum göstermelidir. Her bir konsültasyonda, hastaya, herhangi bir tip enfeksiyon gelişmeye başladığında derhal kendilerini tedavi eden hekime başvurmaları hatırlatılmalıdır. Ateş veya boğaz ağrısı gibi grip benzeri yakınmalara ve nötrojeni göstergesi olabilecek diğer enfeksiyon belirtilerine özel dikkat gösterilmelidir. Bir enfeksiyonun semptomu ya da belirtisi ortaya çıktığında hemen diferansiyel kan sayımı yapılmalıdır.

Düşük lökosit ve/veya mutlak nötrofil sayısı:

LEPONEX tedavisi süresince lökosit sayımı $3500/\text{mm}^3$ ve $3000/\text{mm}^3$ arasında bir değere veya mutlak nötrofil sayısı $2000/\text{mm}^3$ ve $1500/\text{mm}^3$ arasında bir değere düşerse, hastanın lökosit sayımı $3000/\text{mm}^3$ - $3500/\text{mm}^3$ (3.0 - $3.5 \times 10^9/\text{L}$) arasında bir değere ve mutlak nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ - $2000/\text{mm}^3$ (1.5 - $2.0 \times 10^9/\text{L}$) arasında bir değere veya üzerinde bir değere stabilize oluncaya kadar, en az iki haftada bir hematolojik değerlendirme yapılmalıdır.

18 haftalık bir LEPONEX tedavisinden sonra, lökosit sayısı $3000/\text{mm}^3$ ve $2500/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısı ise $1500/\text{mm}^3$ ve $1000/\text{mm}^3$ arasındaki bir değere düşerse, en az iki haftada bir hematolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Ayrıca, LEPONEX tedavisi süresince lökosit sayımı, alt sınırın önemli miktarda altına düşmüş bulunursa, lökosit sayımı ve diferansiyel kan sayımı tekrar yapılmalıdır. Alt sınırın önemli miktarda altına düşüş, lökosit sayımında üç hafta içinde $3000/\text{mm}^3$ veya daha fazla bir tek düşüş veya $3000/\text{mm}^3$ veya daha fazla kümülatif düşüş olarak tanımlanır.

Tedavinin ilk 18 haftası süresince lökosit sayısı $3000/\text{mm}^3$ 'den daha az, mutlak nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ 'den daha az ise veya tedavinin ilk 18 haftasından sonra lökosit sayısı $2500/\text{mm}^3$ 'den daha az, mutlak nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'den daha az ise LEPONEX tedavisinin derhal durdurulması zorunludur. Lökosit sayımı ve diferansiyel kan sayımı her gün yapılmalı ve hastalar nezleye benzeyen semptomlar veya enfeksiyona benzeyen diğer semptomlar için dikkatle takip edilmelidir. LEPONEX'in kesilmesini takiben hematolojik düzelmeye görülene kadar hematolojik inceleme yapılması gereklidir.

Eğer LEPONEX kullanımı bırakılmışsa ve lökosit sayımı $2000/\text{mm}^3$ 'ün altında ise ve/veya nötrofil granülosit $1000/\text{mm}^3$ altına düşmüşse tecrübeli bir hematolog öncülüğünde durum kontrol altına alınmalıdır. Eğer mümkünse, hasta koruyucu bir izolasyon sağlanabilen veya GM-CSF (granülosit-makrofaj kolon stimüle edici faktör) ya da G-CSF (granülosit kolon stimüle edici faktör) uygulanabilen hematoloji konusunda uzmanlaşmış bir birime yönlendirilmelidir. Nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ seviyesinin üzerine çıktığı zaman kolon stimüle edici faktör tedavisinin kesilmesi önerilir.

Lökosit sayısı veya mutlak nötrofil sayısı eksikliği nedeniyle LEPONEX tedavisi kesilen hastalar, bir daha LEPONEX'e maruz kalmamalıdır.

Hematolojik bulguların arka arkaya 2 gün uygulanan iki kan sayımı ile doğrulanması gereklidir. Ancak ilk kan sayımından sonra LEPONEX tedavisi kesilmelidir.

LEPONEX tedavisinin ilk 18 haftasında kan değerleri takibi:

| Kan hücre sayımı | Gereken tedavi |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| Lökosit sayısı $/\text{mm}^3$ (/L) | Mutlak nötrofil $/\text{mm}^3$ (/L) |

| | | |
|--|--|--|
| ≥ 3500 ($\geq 3.5 \times 10^9$) | ≥ 2000 ($\geq 2.0 \times 10^9$) | LEPONEX tedavisine devam |
| ≥ 3000 ve < 3500 ($\geq 3.0 \times 10^9$ ve $< 3.5 \times 10^9$) | ≥ 1500 ve < 2000 ($\geq 1.5 \times 10^9$ ve $< 2.0 \times 10^9$) | LEPONEX tedavisine devam. Değerler stabil oluncaya veya yükselinceye kadar haftada 2 defa kan sayımı yapılmalı. |
| < 3000 ($< 3.0 \times 10^9$) | < 1500 ($< 1.5 \times 10^9$) | LEPONEX tedavisi derhal kesilmeli. Hematolojik bozukluk düzelinceye kadar günlük kan sayımı yapılmalı ve infeksiyonlar gözlenmelidir. Hastaya tekrar-LEPONEX tedavisi başlanmamalıdır. |

LEPONEX tedavisinin 18. haftasından sonra kan değerleri takibi:

| Kan hücre sayımı | | Gereken tedavi |
|--|--|---|
| Lökosit sayısı /mm ³ (/L) | | Mutlak nötrofil /mm ³ (/L) |
| ≥ 3000 ($\geq 3.0 \times 10^9$) | ≥ 1500 ($\geq 1.5 \times 10^9$) | LEPONEX tedavisine devam |
| ≥ 2500 ve < 3000 ($\geq 2.5 \times 10^9$ ve $< 3.0 \times 10^9$) | ≥ 1000 ve < 1500 ($\geq 1.0 \times 10^9$ ve $< 1.5 \times 10^9$) | LEPONEX tedavisine devam. Değerler stabil oluncaya veya yükselinceye kadar haftada 2 defa kan sayımı yapılmalı. |
| < 2500 ($< 2.5 \times 10^9$) | < 1000 ($< 1.0 \times 10^9$) | LEPONEX tedavisi derhal kesilmeli. Hematolojik bozukluk düzelinceye kadar günlük kan sayımı yapılmalı ve infeksiyonlar gözlenmelidir. Hastaya tekrardan LEPONEX tedavisi başlanmamalıdır. |

Hematolojik olmayan nedenlerden dolayı tedaviye ara verilmesi durumunda:

18 haftadan daha uzun süreyle LEPONEX kullanan ve tedavileri 3 günden fazla ama 4 haftadan daha kısa süreyle kesilen hastalar haftalık lökosit sayımlarını ve mümkünse mutlak nötrofil sayımlarını 6 hafta daha sürdürmelidirler. Eğer hematolojik bir anormallik oluşmazsa, 4 haftayı geçmeyen aralarla izlemeye geçilebilir. Eğer LEPONEX tedavisi 4 hafta veya daha uzun bir süreyle kesintiye uğramışsa, yeniden başlayan tedavinin ilk 18 haftası boyunca haftalık kontrollerin yapılması gerekmektedir.

Diğer önlemler:

Eozinofili:

Eozinofili durumunda eozinofil sayısı 3000/mm³ 'ün üstüne çıkarsa LEPONEX'in kesilmesi ve ancak eozinofil sayısı 1000/mm³ 'ün altına inince tedaviye yeniden başlanması önerilir.

Trombositopeni:

Trombositopeni durumunda, trombosit sayısı 50000/mm³ 'ün altına düştüğünde LEPONEX tedavisinin kesilmesi önerilir.

Kardiyovasküler bozukluklar:

Kardiyovasküler bozuklukları olan hastalarda (not: şiddetli kardiyovasküler bozukluklar kontrendikasyondur) başlangıç dozu ilk günde bir kez verilen 12.5 mg olup, dozaj artışı yavaş ve küçük oranlarda olmalıdır.

Ortostatik hipotansiyon:

LEPONEX tedavisi sırasında senkop ile birlikte olan veya olmayan **ortostatik hipotansiyon** görülebilir. Seyrek olarak (LEPONEX tedavisi gören hastaların yaklaşık 3000'de 1 vakasında) kollaps derinleşebilir ve kardiyak ve/veya respiratuvar durma, kollapsa eşlik edebilir. Böyle durumlar benzodiazepin veya diğer psikotrop ajanların birlikte kullanılması ve başlangıç titrasyon dönemi sırasında hızlı doz artışıyla beraber oluşur; çok ender durumlarda ilk dozdan sonra bile ortaya çıkar. Bu nedenlerle, LEPONEX alan hastaların tedaviye tıbbi denetim altında başlamaları gerekir. Özellikle tedavinin ilk iki ayında istirahat halinde kalıcı taşikardi ve/veya palpasyon, aritmi, göğüs ağrısı ve diğer belirtiler ve kalp yetmezliği (örn. açıklanamayan yorgunluk, dispne, taşipne) veya miyokard enfarktüsüne benzer semptomlar görülen hastalarda miyokardit veya kardiyomyopati şüphelenilmelidir. İstirahat halinde, aritminin eşlik ettiği kalıcı taşikardi, nefes darlığı veya kalp yetmezliği belirti ve semptomları tedavinin ilk ayı boyunca ender olarak; daha sonraki dönemlerde de çok ender olarak görülebilir. Özellikle titrasyon periyodu süresince bu belirti ve semptomların görülmesi miyokardit tanısı için acil olarak araştırma yapılmasını gerektirir. Miyokardit veya kardiyomyopati şüphelenilmesi durumunda, LEPONEX tedavisi derhal kesilmeli ve hasta derhal bir kardiyoloğa sevk edilmelidir. Tedavinin ilerleyen evrelerinde aynı belirti ve semptomlar çok ender olarak ortaya çıkabilir ve kardiyomyopati ile ilişkili olabilir. İleri tetkikler yapılmalıdır ve tanı doğrulanmış ise, beklenen muhtemel fayda, muhtemel riskleri geçmediği sürece tedavi kesilmelidir.

Miyokard enfarktüsü:

Ayrıca, ölümcül olabilecek pazarlama sonrası miyokard enfarktüsü bildirimleri de alınmıştır. Önceden mevcut olan ciddi kardiyak hastalık öyküsü ve olası alternatif nedenlerden dolayı vakaların çoğunda nedensellik değerlendirmesi güçtür.

Güvenlilik verilerinin analizi, LEPONEX kullanımının, tedavinin ilk iki ayı süresince, fakat bu süre ile kısıtlı olmayarak, artan miyokardit riskini beraberinde getirdiğini göstermiştir. Bazı miyokardit vakaları fatal olabilir. LEPONEX kullanımı ile birlikte **perikardit/perikardiyal efüzyon** ve **kardiyomyopati** de bildirilmiş olup; bu raporlar fataliteyi de kapsamaktadır. Nezleyle benzer semptomları da içine alan diğer semptomlar bu tabloya ilave edilebilir.

Klozapin ile indüklenen miyokardit veya kardiyomyopati hastalarına yeniden LEPONEX tedavisi uygulanmamalıdır.

Parkinson hastalarında tedavinin ilk haftaları boyunca ayakta ve istirahat halindeki kan basıncı izlenmelidir.

Nöbetler:

LEPONEX nöbet eşiğini düşürebilir. Doza bağlı konvülsiyonlar bildirildiğinden dolayı, Epilepsi öyküsü olan hastalarda veya renal ve kardiyovasküler hastalıklarda (not: şiddetli renal ve kardiyovasküler hastalıklar kontrendikasyondur) başlangıç dozu ilk gün bir defa 12.5 mg'dır ve doz yükseltilmesi yavaş ve küçük artışlarla yapılmalıdır. LEPONEX tedavisi süresince yakından izlenmelidir. Böyle vakalarda doz azaltılmalı ve eğer gerekiyorsa, bir antikonvülzan tedavisine başlanmalıdır.

Antikolinergik istenmeyen yan etkiler:

Klozapin vücudun her yanında istenmeyen etkilere yol açabilen antikolinergik aktiviteye sahiptir. **Prostat hipertrofisi** veya **dar açılı glokom** varlığında özellikle dikkatli olunması gerekmektedir. Olasılıkla antikolinergik özellikleri nedeniyle LEPONEX tedavisine, **barsaklardaki peristaltik hareketlerin bozulması - kabızlıktan barsak tıkanmasına, paralitik ileus'a kadar değişebilen çeşitli şiddet derecelerinde bozukluklar** eşlik edebilir. Bunlar ender vakalarda ölümle sonuçlanmıştır. Kabızlığa neden olduğu bilinen ilaçları bir arada alan (özellikle antipsikotikler, antidepresanlar ve antiparkinson ilaçları gibi antikolinergik etkili ilaçlar), geçmişinde kolon rahatsızlığı veya bu durumu alevlendirebilen alt abdominal operasyon geçirmiş hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Kabızlığın teşhis edilmesi ve etkin olarak tedavi edilmesi çok önemlidir.

Ateş:

LEPONEX tedavisi sırasında hastalarda tedavinin ilk 3 haftası içinde vücut sıcaklığı geçici olarak 38°C'nin üzerine çıkabilir. Bu ateş genellikle selimdir. Bazen beyaz kan hücresi sayısının artış veya azalışı ile bağlantılı olabilir. Ateşli hastalar altta yatan bir infeksiyon veya agranülositoz gelişmesi olasılığını ortadan kaldırmak açısından dikkatle takip edilmelidirler. Yüksek ateşin bulunduğu durumlarda, **Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)** olasılığı da düşünülmelidir. NMS tanısı teyit edilirse, LEPONEX derhal bırakılmalı ve uygun tıbbi önlemler uygulanmalıdır.

Hiperglisemi:

LEPONEX ile tedavi süresince daha önce hiperglisemi görülmeyen hastalarda ender olarak, bazen ketoasidoz/hiperosmolar komaya yol açan ciddi hiperglisemi bildirilmiştir. LEPONEX kullanımına bağlı, nedensel bir ilişki henüz kurulmamış olmakla beraber LEPONEX'in kesilmesi ile birçok hastada glikoz seviyesi normale dönmüştür ve yeniden verilmesi durumunda birkaç vakada hipergliseminin nüksetmesine neden olmuştur. Diabetes mellitus hastalarında LEPONEX'in glukoz metabolizması üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Daha önce hiperglisemi görülmeyen hastalarda bozulmuş glukoz toleransı, bazen fatal olabilen ciddi hiperglisemi, ketoasidoz ve hiperosmolar koma ender olarak bildirilmiştir. Belirlenmiş diyabet tanısı almış ve atipik antipsikotik tedavisine başlamış hastalar, glukoz değerlerinin yükselmesi açısından düzenli olarak takip edilmelidir. Diyabet açısından risk faktörlerine sahip (örn., obezite, ailede diyabet öyküsü), atipik antipsikotiklerle tedaviye başlayan hastalara, tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan glukoz testi yapılmalıdır. LEPONEX alan hastalarda polidipsi, poliüri, polifaji veya zayıflık gibi hiperglisemi semptomları ortaya çıktığında hastalıkta alevlenme olduğu akla gelmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında hiperglisemi semptomları gelişen hastalara açlık kan glukoz testi yapılmalıdır. Bazı durumlarda, atipik antipsikotik kesildiğinde hiperglisemi düzelmiştir; öte yandan bazı hastalarda şüpheli ilacın bırakılmasına rağmen antidiyabetik tedaviye devam edilmesi gerekli olmuştur. Tedavi sonucu anlamlı hiperglisemi durumunun tıbben etkin olarak kontrolünün başarısız olduğu hastaların da LEPONEX tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

Prediyabetik bir durumun ortaya çıkarılması ya da önceden varolan diyabetin şiddetlenmesi olasılığı ve glukoz dengesinde hafif bozulmayla sonuçlanan metabolik dengenin değişmesi riski vardır.

Akut yoksunluk reaksiyonları:

Klozapinin aniden kesilmesinin ardından akut yoksunluk reaksiyonları bildirildiğinden geri çekmenin kademeli olarak gerçekleştirilmesi tavsiye edilmektedir. Aniden kesmenin gerekli olduğu (örneğin lökopeni gibi) durumlarda hasta, örneğin aşırı terleme, baş ağrısı, mide bulantısı,

kusma ve ishal gibi kolinerjik rebound belirtilerinin ve psikotik belirtilerin tekrar etmesine karşı dikkatle gözlenmelidir.

Tromboembolizm riski:

LEPONEX seyrek olarak venöz tromboembolik olay (VTE) riskine neden olabilir. LEPONEX sedasyona ve kilo almaya neden olabileceğinden, **tromboembolizm** riskini arttırmasından dolayı, hastaların hareketsiz kalmasına izin verilmemelidir.

Serebrovasküler advers olaylar:

Bazı atipik antipsikotik ajanların kullanımında, demans popülasyonunda serebrovasküler advers olay riskinde artış görülmüştür. Riskteki bu artışın mekanizması bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler ve diğer hasta grupları için de risk artışı olasılık dışı bırakılamamaktadır. İnme açısından risk faktörleri olan hastalarda LEPONEX dikkatle kullanılmalıdır.

QT uzaması:

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan veya aile geçmişinde QT uzaması olan hastalarda dikkatle kullanılması tavsiye edilmektedir.

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, LEPONEX QTc aralığını arttırdığı bilinen ilaçlarla birlikte reçetelendiğinde dikkatli olunması gerekmektedir.

Metabolik Değişiklikler:

LEPONEX dahil olmak üzere atipik antipsikotik ilaçlar, kardiyovasküler/serebrovasküler riski arttıracak metabolik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Bu metabolik değişiklikler hiperglisemi, dislipidemi ve kilo artışını içerebilir. Atipik antipsikotik ilaçlar bazı metabolik değişikliklere yol açabilirken, sınıftaki her bir ilaç kendine özgü risk profiline sahiptir.

Dislipidemi:

LEPONEX gibi bazı atipik antipsikotik ilaçlar kullanan hastaların lipid değerlerinde istenmeyen değişiklikler gözlenmiştir. Klozapin kullanan hastalarda, başlangıçta ve periyodik takip lipid değerlendirmesini içeren klinik gözlem önerilmektedir.

Kilo Artışı:

LEPONEX dahil olmak üzere atipik antipsikotik kullanımı ile kilo artışı gözlenmiştir. Kilo için klinik takip önerilmektedir.

Karaciğer bozukluğu:

Daha önceden kalıcı karaciğer bozukluğu olan hastalar LEPONEX kullanabilirler ancak düzenli karaciğer fonksiyon testleri yapılması gereklidir. LEPONEX tedavisi sırasında bulantı, kusma ve/veya anoreksi gibi olası **karaciğer fonksiyon bozukluğu** belirtileri gösteren hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Eğer değerlerin yükselmesi klinik olarak anlamlıysa (UNL 3 katından fazlaysa) veya sarılık belirtileri varsa, LEPONEX tedavisi kesilmelidir. Tedaviye ancak karaciğer fonksiyon testleri normale döndüğünde devam edilmelidir. Bu gibi durumlarda, ilaçla tedaviye yeniden başladıktan sonra karaciğer fonksiyonu yakından takip edilmelidir.

Böbrek bozukluğu:

Hafif ila orta şiddette böbrek bozukluğu olan hastalarda, 12.5 mg/günlük (25 mg'lık tabletin yarısı) başlangıç dozu önerilmektedir.

Yaşlılarda kullanımı (60 yaş ve üzeri):

Yaşlı hastalarda tedaviye düşük doz ile başlanması önerilir (ilk gün birkez 12.5 mg doz verilir) ve sonraki doz artışı 25 mg/gün ile sınırlanır.

LEPONEX ile yapılan klinik çalışmalarda, tedaviye yanıtın daha genç hastalardakinden farklı olduğunu saptamaya yeterli olacak sayıda 60 yaş ve üzerinde hasta yer almamaktadır.

LEPONEX tedavisi sırasında ortostatik hipotansiyon gelişir ve süreklilik gösterebilen taşikardi bildiren raporlar mevcuttur. Özellikle kardiyovasküler sorunları olan yaşlı hastalar, bu etkilerin gelişmesine daha elverişli olabilir.

Yaşlı hastalar ayrıca LEPONEX'in idrar retansiyonu ve kabızlık gibi antikolinerjik etkilerine de duyarlı olabilir.

Demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastalar (60 yaş ve üzeri):

Demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastalarda klozapinin etkililiği ve güvenliliği incelenmemiştir. Gözlem çalışmaları, demansa bağlı psikoza olup antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen yaşlı hastalarda ölüm riskinin arttığını düşündürmektedir. Yayınlanmış literatürde, bu hasta popülasyonunda antipsikotik ajanlarla tedavi uygulandığında ölüm riskini artırdığı belirtilen faktörler, sedasyon, kardiyak (örn. kardiyak aritmiler) durumların varlığı veya pulmoner (örn., aspirasyon pnömonisi ya da pnömoni) hastalıkları içermektedir. Demanslı hastalarda LEPONEX dikkatle kullanılmalıdır.

Diğer yeni nesil (atipik) antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi bu ilaç da demansı olan yaşlı hastaların psikozlarında kullanıldığında serebrovasküler olaylar, enfeksiyon, kalp yetmezliği ile ani ölüm...vb. nedenlerle ölüm riskinde artışa neden olma olasılığı taşımaktadır.

Laktoz :

LEPONEX tablet laktoz içerdiği için, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birlikte kullanılmasının kontrendike olduğu durumlar:

LEPONEX, kemik iliği fonksiyonunu baskılama potansiyeli yüksek olduğu bilinen maddelerle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Miyelosupresif potansiyele sahip uzun etkili depo antipsikotik ilaçlar, örneğin nötropeni gibi gerekli olduğu durumlarda vücuttan hızla uzaklaştırılmadığından LEPONEX ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Sedasyonu güçlendirici etkide bulunma olasılığı nedeniyle, LEPONEX ile birlikte alkol alınmamalıdır.

Doz ayarlamasını da kapsayan önlemler:

LEPONEX; narkotik maddeler, antihistaminler ve benzodiazepinler gibi MSS depresanlarının santral etkisini artırabilmektedir. Benzodiazepin ya da diğer psikotropik ajanlar almakta olan

hastalarda LEPONEX tedavisine başlarken özellikle uyarılmalıdırlar. Bu hastalarda; seyrek durumlarda şiddetli olabilen ve kalp ve/veya solunumun durmasına yol açabilen dolaşım kollapsı riski artmış olabilir. Dozu ayarlayarak kardiyak ya da solunum kollapsına engel olunup olunamayacağı açık bir biçimde bilinmemektedir.

İlave etki olasılığı nedeniyle; antikolinergik, hipotansif ya da solunumu baskılayıcı etkisi olan maddeleri birlikte uygularken dikkatli olunması temel önem taşır.

Anti alfa-adrenerjik özellikleri nedeniyle, LEPONEX norepinefrin ve diğer ağırlıklı olarak alfa-adrenerjik ajanların kan basıncını artırıcı etkisini azaltabilir ve epinefrinin uyaran etkisini tersine çevirebilir.

Bazı sitokrom P450 izozimlerinin aktivitesini inhibe ettiği bilinen maddelerin birlikte alınması klozapin düzeylerinin artmasına neden olabilir ve arzu edilmeyen etkileri önlemek için klozapin dozunu azaltmak gerekebilir. Kafein gibi CYP 1A2 inhibitörleri (aşağıya bakınız) ve seçici serotonin geri alım inhibitörü fluvoksamin söz konusu olduğunda bu daha da önem taşır. Fluoksetin, paroksetin ve daha düşük seviyede olmak kaydıyla sertralin gibi diğer bazı serotonin geri alım inhibitörleri CYP 2D6 inhibitörü olduğundan, klozapinle büyük bir farmakokinetik etkileşime girme olasılıkları daha düşüktür. Benzer şekilde; azol antimikotikleri, simetidin, eritromisin ve proteaz inhibitörleri gibi CYP 3A4 inhibitörleriyle farmakokinetik etkileşime girme olasılığı düşük olsa da bildirilen bazı olgular bulunmaktadır. Kafein alımı klozapinin plazma konsantrasyonunu artırdığından ve kafeinsiz 5 günlük bir sürenin ardından yaklaşık %50 oranında azaldığından, kafein alma alışkanlığı değiştiğinde klozapin dozunda değişiklik yapmak gerekebilir. Sigaranın aniden bırakıldığı olgularda klozapin plazma konsantrasyonu yükselerek advers olayların artmasına neden olabilir.

Klozapinle ilişkilendirilen advers olay yaşama riskini artırabilen, sitalopram ile klozapinin etkileştiği olgular bildirilmiştir. Bu etkileşimin niteliği henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

Sitokrom P450 enzimlerini indüklediği bilinen maddelerin birlikte uygulanması klozapinin plazma düzeyini düşürerek etkililiğinin azalmasına yol açabilmektedir. Sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini indüklediği bilinen ve klozapinle etkileştiği bildirilen maddeler arasında, örneğin karbamazepin (miyelosupresif etki potansiyeli nedeniyle klozapinle birlikte kullanılmamalıdır), fenitoin ve rifampisin sayılabilir. Örneğin omeprazol gibi bilinen CYP1A2 indükleyiciler klozapin düzeyinin azalmasına neden olabilmektedir. Klozapin bu maddelerle birlikte kullanıldığında etkililiğinin azalma olasılığı dikkate alınmalıdır.

Diğer:

Lityum ve MSS aktive edici diğer ajanların birlikte kullanımı, nöroleptik malign sendrom (NMS) gelişme riskini artırabilmektedir.

Epilepsili olmayan hastalarda nöbetlerin başlamasını da içeren seyrek ancak ciddi nöbet olguları ve LEPONEX'in valproik asitle birlikte uygulandığı durumlarda izole deliryum olguları bildirilmiştir. Bu etkiler muhtemelen, mekanizması belirlenememiş farmakodinamik bir etkileşmeden kaynaklanmaktadır.

Sitokrom P450 izozim inhibitörü ya da indükleyicisi diğer maddelerle birlikte tedavi uygulanan hastalarda dikkatli olunması gereklidir. Sitokrom P450 2D6'ya bağlandığı bilinen trisiklik antidepressanlar, fenotiazinler ve tip 1_C anti-aritmiklerle şu ana değin klinik açıdan anlamlı herhangi bir etkileşme gözlenmemiştir.

Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, QTc aralığını artırdığı bilinen elektrolit dengesizliğine neden olan ilaçlarla birlikte klozapin reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

LEPONEX ve diğer ilaçlar arasında en önemli bulunan etkileşmeler aşağıda Tablo 1’de özetlenmektedir. Liste eksiksiz değildir.

Tablo 1: LEPONEX ile en yaygın görülen ilaç etkileşimleri

| İlaç | Etkileşme | Açıklama |
|--|--|---|
| Kemik iliği supresanları (ör. karbamazepin, kloramfenikol) sülfonamidler (ör. kotrimoksazol), pirazolon analjezikler (ör. fenilbütazon), penisilamin, sitotoksik ajanlar ve uzun etkili depo antipsikotik enjeksiyonları | Kemik iliği supresyon riskini ve/veya şiddetini artırma yönünde etkileşme. | LEPONEX, kemik iliği fonksiyonunu baskılama potansiyeline sahip olduğu bilinen diğer ajanlarla <u>birlikte kullanılmamalıdır.</u> (bkz. Bölüm 4.3) |
| Benzodiazepinler | Birlikte kullanılması; kalp ve/veya solunum durmasına neden olabilen dolaşım kollapsı riskini artırabilmektedir. | Bu durumla seyrek olarak karşılaşılrsa da, bu maddeleri birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Raporlar, solunum depresyonu ve kollapsının bu kombinasyona başladığında ya da mevcut uygulanan benzodiazepin rejimine LEPONEX ilave edildiğinde gerçekleşme olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. |
| Antikolinerjikler | LEPONEX, ek antikolinerjik aktivite göstererek bu ajanların etkisini güçlendirmektedir. | Özellikle hipersalivasyonu kontrol etmeye yardımcı olması için kullanıldığında, hasta antikolinerjik yan etkiler (ör. kabızlık gibi) yönünden gözlenmelidir. |
| Antihipertansifler | LEPONEX, semptomimetik antagonistik etkileri nedeniyle bu ajanların hipotansif etkilerini güçlendirebilmektedir. | LEPONEX bu antihipertansif ajanlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Hasta, özellikle ilk doz titrasyon dönemi sırasında hipotansiyon riski konusunda uyarılmalıdır. |
| Narkotik maddeler ve benzodiazepinler de dahil olmak üzere MSS depresanları, MAO inhibitörleri ve alkol | Santral etkinin artması. Bu maddelerle birlikte kullanıldığında ilave MSS depresyonu ve bilişsel ve motor performans etkileşimi. | LEPONEX'i, MSS üzerinde etkili diğer ajanlarla birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Hasta, olası ilave sedatif etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve araç ya da makine kullanmaması yönünde uyarılmalıdır. |

| | | |
|---|--|---|
| Yüksek derecede proteine bağlanan maddeler (ör. varfarin ve digoksin) | LEPONEX, plazma proteini deplasmanı nedeniyle bu maddelerin plazma konsantrasyonunun artmasına neden olabilmektedir. | Hasta, bu maddelerle ilişkilendirilen yan etkiler yönünden gözlenmeli ve gerekiyorsa plazmaya bağlanan maddenin dozu ayarlanmalıdır. |
| Fenitoin | LEPONEX rejimine fenitoin ilave edilmesi klozapinin plazma konsantrasyonunun azalmasına neden olabilir. | Eğer fenitoin kullanılması zorunluysa, hasta psikoz belirtilerinin tekrar etmesi ya da kötüleşmesi yönünden yakından takip edilmelidir. |
| Lityum | Birlikte kullanılması nöroleptik malign sendrom (NMS) gelişme riskini artırabilmektedir. | NMS işaret ve belirtileri gözlenmelidir. |
| CYP1A2 indükleyen maddeler (ör. omeprazol) | Birlikte kullanılması klozapin düzeylerinin düşmesine neden olabilmektedir. | Klozapinin etkililiğinin azalma olasılığı dikkate alınmalıdır. |
| CYP1A2 inhibe eden maddeler (ör. fluvoksamin, kafein, siprofloksasin) | Birlikte kullanılması klozapin düzeylerinin artmasına neden olabilmektedir | Advers etkilerin artma olasılığı bulunmaktadır. Klozapin düzeyleri azalacağından, birlikte kullanılan CYP1A2 inhibitörlerini keserken dikkatli olunmalıdır. |

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Klozapin için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

LEPONEX dışında antipsikotikler ile tedavi gören bazı kadın hastalarda amenore görülebilir. Başka antipsikotiklerden LEPONEX'e geçilmesinin sonucu olarak, normal menstruasyona dönüş olabilir. Bu nedenle hamile kalma potansiyeli olan kadınlarda doğum kontrolü yöntemleri uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

LEPONEX'in hamile kadınlarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Hayvan çalışmaları, hamilelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişime dair direkt veya indirekt etkileri belirtmemektedir.

Hamile kadınlarda güvenle kullanıldığı bildirilmediği için muhtemel yararlanma beklentisi, muhtemel riskleri geçmediği sürece ilaç hamilelikte kullanılmamalıdır.

Teratojenik Olmayan Etkiler:

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilmesi semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu semptomlar şiddet açısından çeşitlilik göstermiştir; bazı vakalarda semptomlar kendi kendini kısıtlayıcı iken, bazı vakalarda ise yenidoğanlar için yoğun bakım ünitesi desteği veya hastanede yatış süresinin uzaması gerekebilir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

LEPONEX'i de içeren antipsikotik ilaçlar gebelik sırasında sadece potansiyel fayda fetüs için potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Klozapin anne sütünde LEPONEX'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

LEPONEX emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Sıçanlar ya da tavşanlarda klozapinin embriyotoksik ya da teratojenik potansiyeli saptanmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Özellikle tedavinin ilk haftalarında LEPONEX'in sedasyona neden olması ve epilepsi eşiğini düşürmesi nedeniyle araç ya da makine kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klozapin'in advers olay profili, çoğunlukla farmakolojik özelliklerinden tayin edilebilir. Bunun önemli bir istisnası, agranülositoza yol açma eğilimidir.

Klozapin ile görülen en ciddi istenmeyen etkiler agranülositoz, nöbet, kardiyovasküler etkiler ve ateştir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). En yaygın istenmeyen etkiler sersemlik/sedasyon, baş dönmesi, taşikardi, kabızlık ve aşırı salya üretimidir.

Klinik çalışma verilerine göre klozapin ile tedavi edilen hastalar değişken oranlarda (%7.1 ila %15.6) klozapin ile ilişkili olabilecek herhangi bir advers olay nedeniyle ilacı bırakmıştır.

Bırakma nedeni olarak dikkate alınan en yaygın olaylar lökopeni; somnolans; baş dönmesi (vertigo haricinde) ve psikotik bozukluktur.

Spontan ve klinik çalışma raporlarından alınan tedavi sırasında ortaya çıkan advers deneyim sıklığı tahmini:

Advers reaksiyonlar, en sık görülenler en önce belirtilmek üzere aşağıdaki başlıklar altında sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100, < 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000, < 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın: Lökopeni/azalan beyaz kan hücresi sayısı /nötropeni, eozinofili, lökositoz

Yaygın olmayan: Agranülositoz

Granülositopeni ve agranülositoz gelişimi, LEPONEX tedavisinde var olan bir risktir. Her ne kadar ilacın kesilmesi ile genellikle geri dönüşümlü olsa da, agranülositoz sepsise yol açabilmekte ve öldürücü olabilmektedir. Hayatı tehdit edici agranülositoz gelişimini önlemek için ilacı kesmek gerektiğinden lökosit ölçümlerinin düzenli olarak yapılması zorunludur.

Seyrek: Anemi

Çok seyrek: Trombositopeni, trombositemi.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Kilo artışı

Seyrek: Bozulmuş glikoz toleransı, yeni gelişen diyabet, şiddetlenmiş diyabet

Çok seyrek: Ketoasidoz, hiperosmolar koma, ciddi hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi

LEPONEX tedavisinin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda glukoz seviyeleri normale dönmüştür ve birkaç vakada tedaviye tekrar başlanıldığında hiperglisemi tekrarlamıştır. Birçok hastanın insüline bağlı olmayan diabetes mellitus risk faktörleri olmasına rağmen, bilinen risk faktörleri olmayan hastalarda da hiperglisemi bildirilmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Dizartri

Yaygın olmayan: Disfemi

Seyrek: Huzursuzluk, ajitasyon

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Uyku hali/sedasyon, sersemlik

Yaygın: Baş ağrısı, tremor, rijidite, akatizi, ekstrapiramidal semptomlar, epilepsi nöbeti/konvülsiyon/myoklonik kasılmalar

LEPONEX, diken ve dalga komplekslerinin oluşumunu da içeren EEG değişikliklerine neden olabilir. Doza bağımlı olarak epilepsi eşliğini düşürür ve miyoklonik kasılmalara ya da jeneralize konvülsiyonlara neden olabilir. Bu semptomlar daha çok hızlı doz artırımında ve daha önceden

epilepsisi olan hastalarda görülür. Bu durumda doz düşürülmeli ve gerekirse antikonvülsan tedavi başlatılmalıdır.

Yaygın olmayan: Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

Seyrek: Konfüzyon, delirium

Çok seyrek: Tardiv diskinezi, obsesif kompulsif bozukluk

Daha önceden diğer antipsikotiklerle tedavi görmüş olan ve LEPONEX tedavisi gören hastalarda çok seyrek olarak tardiv diskinezi bildirilmiştir. Diğer antipsikotikleri kullanırken tardiv diskinezi gelişen hastalarda LEPONEX kullanımı sırasında bu durum hafiflemiştir.

Göz bozuklukları

Yaygın: Bulanık görme

Kardiyak bozukluklar

Çok yaygın: Taşikardi

Özellikle tedavinin ilk haftalarında senkop ile beraber veya senkop olmadan taşikardi ve postural hipotansiyon görülebilir.

Yaygın: EKG değişiklikleri

LEPONEX tedavisi gören hastaların küçük bir bölümünde diğer antipsikotik ilaçları kullananlardakine benzer olarak, S-T segment çökmesi ve düzleşmesi veya T dalgalarının değişmesini kapsayan ve tedavinin kesilmesini takiben normale dönen EKG değişiklikleri ortaya çıkmıştır. Bu değişikliklerin klinik önemi bilinmemektedir. Bununla birlikte, miyokardit hastalarında gözlenen bu tip anormaller dikkate alınmalıdır.

Bazıları fatal olabilen kardiyak aritmiler, perikardit/perikardiyal efüzyon ve miyokardit izole vakaları bildirilmiştir. Miyokardit vakalarının büyük çoğunluğu LEPONEX tedavisine başlangıcın ilk 2 ayı içinde ortaya çıkmıştır. Kardiyomiyopati genellikle tedaviden sonra ortaya çıkmıştır.

Seyrek: Dolaşım kollapsı, aritmiler, miyokardit, perikardit

Hipotansiyonun sıklığı ve ciddiyeti doz titrasyonunun oranı ve büyüklüğünden etkilenebilir. LEPONEX tedavisinde derin hipotansiyonun bir sonucu olarak dolaşım kollapsı, özellikle ilacın agresif titrasyonuna bağlı olarak, kardiyak veya pulmoner durma olası ciddi sonuçları ile birlikte bildirilmiştir.

Eozinofili bazı miyokardit vakalarında (yaklaşık %14'ünde) ve perikardit/perikardiyal efüzyon vakalarında bildirilmiştir; bununla birlikte eozinofilinin karditin güvenilir bir habercisi olup olmadığı bilinmemektedir.

Miyokardit veya kardiyomiyopatinin belirti ve semptomları, istirahat esnasında kalıcı taşikardi, palpasyonlar, aritmiler, göğüs ağrısı ve kalp yetmezliğinin diğer belirti ve semptomları (örn. açıklanamayan yorgunluk, dispne, taşipne) veya miyokard enfarktüsündekine benzer semptomları kapsar. Bu semptomlara ilaveten bulunabilecek diğer semptomlar nezleyle benzer semptomları kapsar.

Konvansiyonel antipsikotik tedavisi gören psikiyatri hastaları arasında açıklanamayan ani ölümler bildirilmiş olmakla birlikte, tedavi edilmeyen psikiyatri hastalarında da ani ölümler bildirilmiştir. LEPONEX tedavisi gören hastalarda ani ölümler çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Çok seyrek: Kardiyomiyopati, kalp durması

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon, postural hipotansiyon, senkop

Seyrek: Tromboembolizm

Bilinmiyor: Venöz tromboembolizm

Solunum sistemi bozuklukları

Seyrek: Vücuda alınan yiyeceklerin aspirasyonu, ölümcül olabilen pnömoni ve alt solunum yolu enfeksiyonu

Çok seyrek: Solunum depresyonu / durması

İzole vakalarda dolaşım kollapsı ile birlikte olan veya olmayan solunum depresyonu veya durması görülmüştür.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Kabızlık, hipersalivasyon

Yaygın: Bulantı, kusma, anoreksi, ağız kuruluğu

Seyrek: Disfaji

Disfajisi olan hastalarda veya akut doz aşımının bir sonucu olarak vücuda alınan yiyeceklerin aspirasyonu görülebilir.

Çok seyrek: Parotis bezi büyümesi, intestinal tıkanma/paralitik ileus/fekal katılaşma

Hepato-bilier bozukluklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde yükselme

Seyrek: Hepatit, kolestatik sarılık, pankreatit

Çok seyrek: Fulminan hepatik nekroz

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok seyrek: Cilt reaksiyonları

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın: İdrar tutamama, idrar retansiyonu

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi bozuklukları

Çok seyrek: Priapizm

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, selim hipertermi, terleme/ısı regülasyonunda bozukluk

Çok seyrek: Ani açıklanamayan ölüm

Araştırmalar

Seyrek: Artan CPK

Bu ilacın kullanımıyla kesin bir nedensel ilişki olmamakla birlikte, Torsades De Pointes’le ilişkilendirilebilecek çok nadir ventriküler taşikardi, kardiyak arrest ve QT uzaması olayları gözlenmiştir.

Spontan raporlar ve literatürden istenmeyen etkiler (sıklık bilinmiyor)

Aşağıdaki istenmeyen etkiler LEPONEX ile pazarlama sonrası deneyimden spontan vaka raporları ve literatür vakaları aracılığıyla alınmış ve MedDRA sistem organ sınıfına göre kategorize edilmiştir. Bu etkiler boyutu bilinmeyen bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden ve karışıklık faktörlerine maruz kaldığından, bu pazarlama sonrası istenmeyen etkiler, sıklıklarını güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün olmayacağı için “bilinmeyen” sıklığa sahip olarak sınıflandırılmıştır. İstenmeyen etkiler MedDRA’da sistem organ sınıflarına göre listelidir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyetlerine göre sunulmaktadır.

Sinir sistemi bozuklukları

Kolinerjik sendrom, EEG değişiklikleri

Kardiyak bozukluklar

Ölümcül olabilecek miyokard enfarktüsü, göğüs ağrısı/angina pectoris

Solunum bozuklukları

Burun tıkanıklığı

Gastrointestinal bozukluklar

Diyare, Abdominal rahatsızlık/mide yanması/dispepsi

Hepato-bilier bozukluklar

Hepatik steatoz, hepatik nekroz, hepatotoksisite, hepatik fibroz, hepatik siroz, karaciğer yaralanması (hepatik, kolestatik ve mikst), ölümcül olabilecek karaciğer yetmezliği ve karaciğer nakli gibi hepatik olaylar dahil olmak üzere karaciğer bozuklukları

Müskuloskeletal ve bağ dokusu bozuklukları

Kas güçsüzlüğü, kas spazmları, kas ağrısı

Renal ve üriner bozukluklar

Renal yetmezlik, gece işemesi (enürezis noktürna)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İstemli veya kazara akut LEPONEX doz aşımı durumlarında bugüne kadar bildirilen mortalite % 12’dir. Ölümün çoğu 2000 mg’ın üstündeki dozlarda görülmüştür ve kalp yetmezliği ve aspirasyon pnömonisi ile birlikte. 10000 mg’lık dozdan sonra girdiği doz aşımı tablosundan kurtulan hastalar da bulunmaktadır. Ancak, bazı erişkinlerde ve özellikle de daha önce LEPONEX kullanmamış hastalarda 400 mg gibi düşük dozlardan sonra hayatı tehdit eden koma

ve bir vakada da ölüm görülmüştür. Küçük çocuklarda 50 mg-200 mg'lık dozların alınması ölümcül olmayan ağır sedasyon ve koma ile sonuçlanmıştır.

Belirti ve semptomlar: Sersemlik hali, letarji, refleks kaybı, koma, konfüzyon, halüsinasyonlar, ajitasyon, delirium, ekstrapiramidal semptomlar, reflekslerde artma, konvülsiyonlar, hipersalivasyon, midriyazis, görme bulanıklığı, termolabilite, hipotansiyon, kollaps, taşikardi, kardiyak aritmiler, aspirasyon pnömonisi, dispne, solunum depresyonu veya yetmezliği.

Tedavi: LEPONEX için spesifik bir antidot mevcut değildir. Gastrik lavaj yapılmalı ve/veya ilacın alımını takiben 6 saat içinde aktif kömür verilmelidir. Periton diyalizi ve hemodiyaliz pek etkili değildir. Sürekli kalp monitorizasyonu altında semptomatik tedavi, solunumun dikkatle izlenmesi, elektrolit ve asit-baz dengesinin kontrolü gerekir. Olası bir "revers epinefrin" etkisinden dolayı hipotansiyon tedavisinde epinefrin kullanımından kaçınılmalıdır.

Sonradan oluşabilecek reaksiyonlar açısından minimum 5 gün yakın tıbbi gözetim gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotik ajan

ATC kodu: N05A H02

LEPONEX klasik antipsikotiklerden farklı bir antipsikotik ajan olarak gösterilmiştir.

Farmakolojik deneylerde katalepsiye neden olmadığı veya apomorfın ya da amfetaminden kaynaklanan stereotip davranışları önlemediği gösterilmiştir. Klozapin, D₁, D₂, D₃ ve D₅ reseptörleri üzerinde zayıf, D₄ reseptörü üzerinde de kuvvetli dopamin reseptör bloke edici aktivite gösterirken, güçlü anti-alfa-adrenerjik, antikolinergik, antihistaminik ve aktivasyon inhibe edici etkilere sahiptir. Ayrıca antiserotoninerjik etkisinin de bulunduğu gösterilmiştir.

LEPONEX klinik olarak, diğer ilaç tedavilerine dirençli şizofreni hastalarında hızlı ve belirgin sedasyona neden olur ve antipsikotik etki gösterir. Böyle vakalarda LEPONEX, temel olarak kısa dönemli çalışmalarda, hem pozitif hem de negatif şizofrenik semptomları azaltmada etkin olmuştur.

Klasik antipsikotiklere oranla LEPONEX, akut distoni, tardiv diskinezi, parkinsona benzer yan etkiler ve akatizi gibi majör ekstrapiramidal semptomlara daha az yol açar. Klasik antipsikotiklerin aksine LEPONEX, prolaktin seviyesini az yükseltir veya hiç yükseltmez; böylece jinekomasti, amenore, galaktore ve impotans gibi advers etkilerden kaçınılmış olunur.

LEPONEX tedavisinin neden olduğu potansiyel yan etkiler olan granülositopeni ve agranülositoz, sırasıyla % 3 ve % 0.7 sıklığında görülür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral yoldan verilen LEPONEX'in absorpsiyonu %90-%95'dir. Ne absorpsiyon hızı ne de süresinin gıdaların emilimi üzerine bir etkisi yoktur.

Klozapin %50 ila%60 mutlak biyoyararlanım ile sonuçlanan orta derecede bir ilk-geçiş metabolizmasına sahiptir.

Dağılım:

Kararlı kan konsantrasyonu durumunda günde iki kez verildiğinde en yüksek kan seviyesine ortalama 2.1 saatte ulaşılır (sınırları 0.4-4.2 saat) ve dağılım hacmi 1.6 L/kg'dır. Klozapin %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Klozapin atılımından önce hemen hemen tamamen metabolize olur. Ana metabolitlerinden sadece demetil metaboliti aktiftir. Bu metabolitin farmakolojik etkisi klozapine benzer, fakat daha zayıf ve kısa süreli etki gösterir.

Eliminasyon:

Ortalama yarılanma ömrü 12 saat olup (sınırları 6-26 saat) eliminasyonu bifaziktir. 75 mg'lık tek dozdan sonra terminal dönemdeki yarılanma ömrü 7.9 saattir. En az 7 gün boyunca 75 mg/gün'lük dozların uygulanmasıyla kararlı duruma erişilir ve kararlı kan konsantrasyonu durumunda yarılanma ömrü 14.2 saattir.

İdrar ve feçeste sadece eser miktarda değişmeyen madde bulunmuştur. Verilen dozun yaklaşık %50'si idrarla ve %30'u feçesle metabolize edilmiş halde atılır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Eğri altında kalan alan değerleri dozla doğru orantılıdır. Günde iki kez verilen 37.5-75 ve 150 mg'lık doz artırımlarının kararlı durumda plazma konsantrasyonu zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA), doruk ve minimum plazma konsantrasyonlarında dozla orantılı olan artışlara neden olduğu gösterilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

LEPONEX yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyona ait farmakokinetik veri yoktur.

Böbrek yetmezliği:

LEPONEX tabletler böbrek yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

LEPONEX tabletler karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Emniyet, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenik potansiyel (üreme toksisitesi için bkz. bölüm 4.6) ile ilgili konvansiyonel çalışmalara dayanan prelinik veriler, insanlar üzerinde hiçbir zararı olmadığını göstermiştir.

Akut toksisite:

Farelerde, sıçanlarda ve kobaylarda yapılan akut toksisite çalışmalarında LD₅₀ değerleri 190 ila 681 mg/kg vücut ağırlığı olarak belirlenmiştir. Köpeklerde oral LD₅₀ yaklaşık 145 mg/kg olarak saptanmış olup; doz aşımı belirtileri kas seyirmeleri, saldırgan davranışlar ve kusmadır.

Mutajenite:

Klozapin ve/veya metabolitleri in vitro mutajenite testleri spektrumunda gen mutasyonları, kromozom sapmaları ve primer DNA hasarı için incelendiğinde, genotoksik potansiyelden yoksun oldukları saptanmıştır. In vivo çalışmalarda (farelerde yapılan kemik iliği mikronükleus testi) klastojenik aktivite gözlenmemiştir.

Karsinojenite:

Sprague-Dawley (CD) sıçanlarında 24 aylık bir diyetle, günde maksimum tolere edilen günlük 35 mg/kg dozda klozapin verildiğinde karsinojenik potansiyel açığa çıkmamıştır. Keza, Charles River (CD) farelerinin 78 hafta boyunca beslendiği 2 çalışmada da tümöre neden olan etkiler saptanmamıştır. İlk çalışmada sırasıyla erkekler 64 mg/kg'ın üzerinde, dişilere ise 75 mg/kg'ın üzerinde oral doz verilmiştir. İkinci çalışmada her iki cinsiyet için saptanan günlük doz 61 mg/kg doz olmuştur.

Üreme toksisitesi:

Sıçanlar ya da tavşanlarda klozapinin embriyotoksik ya da teratojenik potansiyeli saptanmamıştır. Çiftleşme öncesi 70 gün boyunca tedavi edilen erkek sıçanlarda, üreme kapasitesinin etkilenmediği gözlenmiştir.

Çiftleşme öncesi oral klozapin tedavisi gören dişi sıçanlarda, üremenin ve elde edilen dölün pre-ve postnatal gelişiminin advers olarak etkilenmediği görülmüştür. Hamileliğin ilerleyen dönemlerinde ve laktasyon sırasında vücut ağırlığı başına 40 mg/kg'dan yüksek dozla tedavi edilen ebeveyleerin yavrularında hayatta kalma sürelerinde azalma görülmüş ve yavruların hiperaktif oldukları saptanmıştır. Bununla beraber süten kesildikten sonra yavru gelişiminde kalıcı etki saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

Mısır nişastası

Povidon

Kolloidal silika anhidr

Magnezyum stearat

Talk

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bu ürün diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC blister ambalajda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri

34912 Kurtköy – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

246/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsatlandırma tarihi: 04.12.2012

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

04.02.2013