

LEPONEX® (clozapine)
ЛЕПОНЕКС® (клозапин)

Таблетки

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Автор:

Изабел Лаланд Люзинк (Isabelle Lalande-Luesink),
Карин Хаиденрайх (Karin Heidenreich)

Дата на последна
редакция на текста:

29.04.2004 г.

Брой страници:

20



1. Търговско наименование на лекарствения продукт

LEPONEX® / CLOZARIL®

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 9945/9946
разрешение за употреба № 15-11.04

664/09/1104

Мари

LEPONEX® може да предизвика агранулоцитоза. Използването му трябва да се ограничи само при болни:

- от шизофрения, които не отговарят на или не понасят класическото лечение с антипсихотици или с шизофрения или шизоафективни разстройства, с риск от суицидно поведение (вж. 4.1. Терапевтични индикации)
- които първоначално са имали нормален брой левкоцити (левкоцити $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{л}$) [41] нормално диференциално броене), и абсолютен брой на неутрофилите (АБН) $> 2000/\text{мм}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{л}$)
- на които редовно ще се проследява броя на левкоцитите (Ле) и при възможност абсолютен брой на неутрофилите (АБН) веднъж седмично през първите 18 седмици от терапията и поне веднъж на 4 седмици след това по време на целия лечебен курс. Мониторирането трябва да се продължи по време на лечението както и за 4 седмици след пълното спиране на Leponex.

Лекуващите лекари трябва да следват стриктно изискваните мерки за безопасност. При всяко посещение на болния, получаващ Leponex, трябва да се напомня, че при поява на каквато и да е инфекция, той/тя би трябвало незабавно да съобщи на лекуващия лекар. Особено внимание заслужават грипоподобните оплаквания като например висока температура или зачервено гърло, както и всеки друг симптом на инфекция, който да насочва към неутропения.

LEPONEX® трябва да се отпуска под строг медицински контрол в съответствие с официалните препоръки.

2. Количествено и качествено съдържание

Таблетки от 25 и 100 mg *clozapine*.

За помощни вещества, вж. 6.1 Списък на помощните вещества.

3. Фармацевтична форма

Таблетки.

4. Клинични данни

4.1. Терапевтични показания



Резистентна на терапия шизофрения

Leponex® е показан само при резистентни на лечение болни от шизофрения, т.е. при болни от шизофрения, които не се повлияват или не понасят класическото лечение с антипсихотици¹.

Риск от рецидивиращо суицидно поведение

LEPONEX® е показан за намаление на риска от рекурентно суицидно поведение при пациенти с шизофрения или шизоафективни разстройства, за които се преценява, че са изложени на хроничен риск от суицидно поведение, въз основа на анамнеза или скорошно клинично състояние. Суицидното поведение се отнася към действия на пациента, които го/я излагат на висока опасност от смъртен риск.

Психоза при болест на Паркинсон

LEPONEX® е показан при психотични нарушения, възникнали при болест на Паркинсон, в случаите, в които стандартното лечение е показало неефективност.

Липсата на ефект от стандартната терапия се дефинира като липса на контрол на психотичните симптоми и/или поява на функционално неприемливо влошаване на двигателната способност след като са били взети следните мерки:

- Преустановяване на антихолинергичната терапия включително и на антидепресантите
- Опит да се намали дозата на антипаркинсоновия лекарствен продукт с допаминергичен ефект

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозата трябва да бъде определяна индивидуално. При всеки пациент трябва да се използва възможно най-ниската ефективна доза.

Започването на терапия с LEPONEX® трябва да бъде ограничено при онези пациенти, при които броя на левкоцитите е $> 3500/\text{мм}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{л}$) и в рамките на референтните стойности.

Адаптиране на дозата се налага при болни, приемащи лекарствени продукти, които повлияват фармакокинетиката на clozapine, като например бензодиазепините или селективните блокери на серотониновия обратен захват (вж. 4.5. Взаимодействие с други

¹ "Липса на отговор" се дефинира като липса на задоволително клинично подобрение, въпреки употребата на адекватна доза от поне два предлагани на пазара антипсихотици, предписани за необходимия срок на лечение.

"Непоносимост" се дефинира като невъзможност за постигане на адекватен клиничен ефект с класическите антипсихотици, поради тежки и нелечими нежелани неврологични реакции (екстрапирамидни нежелани реакции или късна дискинезия).



лекарства и други форми на взаимодействие). Препоръчват се следните дози за **перорално приложение**:

Резистентна на терапия шизофрения

Начално лечение:

12,5 mg (половин таблетка от 25 mg) веднъж или два пъти дневно през първия ден, последвано от една или две таблетки от 25 mg през втория ден. Ако поносимостта е добра, дневната доза може да се повиши бавно – с 25 до 50 mg - в рамките на 2-3 седмици, до достигане на обща дневна доза 300 mg. След това, ако е необходимо, дневната доза може да се повиши с по 50 до 100 mg на интервал от половин седмица, или – за предпочитане – в интервал от една седмица.

Употреба при хора в напреднала възраст:

Препоръчва се лечението да започне с много ниска доза (12,5 mg, давани веднъж дневно през първия ден) като следващото увеличение на дозата да не надминава 25 mg/дневно.

Употреба при деца:

Не са установени безопасността и ефикасността на LEPONEX® при деца

Терапевтична ширина на дозата

При повечето болни антипсихотичният ефект може да се очаква при доза 300 до 450 mg/дневно, разпределена в два приема. Някои болни могат да бъдат лекувани с по-ниски дози, докато други изискват дози от порядъка на 600 mg/дневно. Общата дневна доза може да се раздели неравномерно, като най-голямата част се приема преди нощния сън. За поддържащата доза, виж по-долу.

Максимална доза

За да се получи пълния лечебен ефект, при някои болни са необходими по-големи дози, в които случаи добре обмисленото увеличение (т.е. не повече от 100 mg), е приемливо до обща доза 900 mg/дневно. Трябва да се има предвид възможността от нарастване честотата на нежеланите реакции (най-вече гърчове) при дози над 450 mg/дневно.

Поддържаща доза

След постигане на максимален лечебен ефект повечето от пациентите могат да бъдат ефективно поддържани при по-ниски дози. Ето защо се препоръчва внимателното понижаване на дневния прием. Лечението трябва да продължи най-малко шест месеца. Ако дневната доза не надхвърля 200 mg, лекарството би могло да се приема веднъж дневно, вечер.



Приключване на терапията

Следвайки планираното приключване на лечението с Leponex, се препоръчва постепенно намаление на дозата в рамките на период от една до две седмици. Ако е необходимо рязко прекъсване на лечението (напр. поради левкопения), болният трябва внимателно да се наблюдава за поява на психотична симптоматика, както и симптоми, дължащи се на холинергичния "rebound" - ефект като обилно изпотяване, главоболие, гадене, повръщане и диария.

Лечение след прекъсване:

При болни, при които интервалът от приема на последната доза Leponex надвишава два дни, лечението трябва да започне отначало с 12,5 mg (половин таблетка от 25 mg), дадена еднократно или двукратно през първия ден. Ако тази доза се понася добре, титрирането до терапевтично ниво може да се извърши по-бързо, отколкото се препоръчва при започване на лечението. Ако обаче, при болния е наблюдаван белодробен или сърдечен арест в хода на началното лечение (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), след което е било възможно успешно увеличаване на дозата до терапевтично ниво, рестартирането на терапията и постепенното увеличаване на дозата следва да се извършват с изключително внимание.

Преминаване от лечение с антипсихотици към лечение с Leponex

Като правило се препоръчва LEPONEX® да не се използва в комбинация с други антипсихотици. Когато се планира лечение с Leponex при болен, приемащ невролептици перорално, необходимо е първо антипсихотикът да бъде изцяло спрял чрез постепенно намаление на дневната му доза. Според клиничните предпоставки, лекуващият лекар трябва да прецени дали да преустанови или не приема на другия антипсихотик преди започване на терапия с LEPONEX®.

Понижение на риска от суицидно поведение при шизофрения или шизоафективни разстройства

Препоръките за дозировка и начин на приемане, посочени в 4.2. Дозировка и начин на приложение, относно употребата на LEPONEX® при пациенти с резистентна на терапия шизофрения, трябва да бъдат спазвани и при лечение на пациенти с шизофрения или шизоафективни разстройства с риск от рекурентно суицидно поведение.

Препоръчваният курс на лечение, с цел поддържане на понижението на суицидния риск, е поне две години. Препоръчва се преоценка на суицидния риск за пациента след двугодишен терапевтичен курс. Решението за продължаване на лечението с LEPONEX® да се преразглежда през определен период, на базата на цялостна оценка на риска от суицидно поведение на пациента по време на терапията.



Психотични нарушения, възникващи при болест на Паркинсон, в случаите в които стандартното лечение е показало неефективност

Началната доза не бива да надвишава 12.5 mg/ден (половин таблетка от 25 mg), приета вечер. Постепенното повишение на дозата трябва да се извършва с по 12.5 mg не често от два пъти седмично, до максимум 50 mg – доза, която не може да бъде достигната преди края на втората седмица. За предпочитане е общата дневна доза да се прилага в един прием вечер.

Средната ефективна доза е обикновено между 25 и 37.5 mg/дневно. В случай, че в продължение на поне една седмица дневна доза от 50 mg не доведе до задоволителен терапевтичен отговор, дозата може внимателно да се увеличава с по 12.5 mg/седмично.

Дневната доза от 50 mg следва да бъде надвишавана само по изключение, като дневна доза от 100 mg не бива да се надвишава никога.

Увеличаването на дозата следва да бъде ограничено или преустановено при поява на ортостатична хипотония, повишена седация или обърканост. През първите седмици от лечението трябва да се следи кръвното налягане.

Когато се наблюдава пълна ремисия на психотичните симптоми за поне две седмици, е възможно увеличаване на дозата на антипаркинсоновото лекарство въз основа на двигателния статус. Ако това доведе до повторна поява на психотични симптоми, дозата на LEPONEX® може да се повишава с по 12.5 mg седмично до максимална дневна доза от 100 mg, приложена в един или два разделени приема (вж. по-горе).

При преустановяване на терапията се препоръчва постъпателно понижение на дозата с по 12.5 mg /седмично (или за предпочитане на всеки 2 седмици).

Терапията следва да се преустанови незабавно при поява на неутропения или агранулоцитоза според указанията в раздел 4.4 (Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). В този случай е необходимо внимателно мониториране на пациента, тъй като симптомите може да рецидивират бързо.

4.3. Противопоказания

- Анамнеза за свръхчувствителност към *clozapine* или към някое от помощните вещества на продукта.
- Пациенти, неспособни да се подлагат на редовно изследване на кръвта.
- Анамнеза за гранулоцитопения/агранулоцитоза - токсична или резултат на идиосинкразия (с изключение на гранулоцитопения/агранулоцитоза в резултат на предишна химиотерапия).
- Нарушена костномозъчна функция.
- Неконтролирана епилепсия.
- Алкохолна или друга интоксикационна психоза, лекарствена интоксикация, коматозно състояние.



- Циркулаторен колапс и/или потискане на централната нервна система (ЦНС) по каквато и да е причина.
- Тежки бъбречни или кардиологични нарушения (напр. миокардит).
- Активно чернодробно заболяване, свързано с повръщане, анорексия или жълтеница; прогресиращо чернодробно заболяване, чернодробна недостатъчност.
- Паралитичен илеус.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки

Поради връзката на Leronex с агранулоцитозата, задължителни са следните предпазни мерки:

Лекарства, за които се знае, че имат значителен потискащ костно-мозъчната функция ефект, не бива да се използват едновременно с Leronex. Освен това, трябва да се избягва едновременното прилагане на депо-антипсихотични лекарства с дълготраен ефект, поради невъзможността за бързо елиминиране на тези лекарства (потенциално миелотоксични) от организма на болния, в случаи, когато това е наложително, например гранулоцитопения.

Болните с анамнеза за първични нарушения на костно-мозъчната функция могат да бъдат лекувани, само ако ползата оправдава поемането на риска. Тези болни би трябвало да бъдат внимателно преценявани от хематолог преди началото на лечението с Leronex.

Болните с нисък брой левкоцити поради доброкачествена етническа неутропения се подлагат на специална преценка и могат да бъдат лекувани с Leronex след консултация с хематолог.

Следене на Ле (левкоцити) и АБН (абсолютен брой на неутрофилите):

Трябва да се изследват Ле и диференциално броене 10 дни преди започване на терапия с LEPONEX®, за да бъде сигурно, че само болни с нормален брой левкоцити и неутрофили (левкоцити $\geq 3500/\text{мм}^3$ и АБН $\geq 2000/\text{мм}^3$) ще получават LEPONEX®. След започване на лечението с Leronex, левкоцитите и, при възможност, абсолютният брой на неутрофилите, трябва да се проследяват веднъж седмично през първите 18 седмици, и поне веднъж месечно след това по време на целия лечебен курс, както и 4 седмици след пълното спиране на Leronex. При всяка консултация на болния трябва да се напомня, че е необходимо да уведоми веднага лекуващия го лекар, ако се появят симптоми на каквато и да е инфекция, фебрилитет, зачервено гърло или други припоподобни оплаквания. При появата на каквито и да са симптоми на инфекция, трябва незабавно да се изследва диференциалната формула.



Нисък брой Ле и/или АБН:

Ако през първите 18 седмици от лечението с Leronex Ле се движат между $3500/\text{мм}^3$ и $3000/\text{мм}^3$ и/или АБН между $2000/\text{мм}^3$ и $1500/\text{мм}^3$, то поне два пъти седмично са необходими прегледи от хематолог. След 18 седмично лечение с Leronex, поне два пъти седмично трябва да се направят прегледи от хематолог, ако Ле се движат между $3000/\text{мм}^3$ и $2500/\text{мм}^3$ и/или АБН спадне до $1500/\text{мм}^3$ - $1000/\text{мм}^3$.

В допълнение, ако по време на лечението с Leronex Ле спаднат значително под долната граница, би трябвало да се повтори изследването на Ле и диференциалното броене. Значителното спадане се дефинира като еднократно спадане до и под $3000/\text{мм}^3$ за левкоцитите или кумулативно спадане до и под $3000/\text{мм}^3$ в рамките на три седмици.

Незабавното спиране на лечението с Leronex се налага, ако броят на Ле е под $3000/\text{мм}^3$ или АБН е под $1500/\text{мм}^3$ през първите 18 седмици от лечението с Leronex, както и ако броят на Ле спадне под $2500/\text{мм}^3$ или АБН спадне под $1000/\text{мм}^3$ след първите 18 седмици от лечението с Leronex. Тогава броят на Ле и диференциалната формула трябва да се проследяват ежедневно, болните трябва да се наблюдават отблизо за грипоподобни симптоми или други симптоми, предполагащи инфекция. След спиране на лечението с Leronex е необходимо проследяване от хематолог до пълното възстановяване на костномозъчната функция.

Ако след спирането на Leronex продължи спадането на Ле под $2000/\text{мм}^3$ и/или АБН спадне под $1000/\text{мм}^3$, овладяването на състоянието би трябвало да се води от опитен хематолог. По възможност болният трябва да се насочи към специализирано хематологично отделение, където би било възможно профилактично изолиране на пациента, както и, при показания, прилагане на колония-гранулоцит стимулиращ фактор или колония-гранулоцит-макрофаги стимулиращ фактор. Препоръчва се лечението с колония-стимулиращ фактор да се прекрати, след като броят на неутрофилите надвиши $1000/\text{мм}^3$.

Болните, при които лечението с Leronex е спряно поради дефицит на левкоцити (вж. по-горе), не бива да бъдат подлагани на нов курс с Leronex.

Потвърждение на хематологичните резултати трябва да се направи чрез изследване броя на Ле и диференциална формула в два последователни дни; разбира се, лечението с Leronex трябва да бъде спряно веднага след първия резултат.

Табл.1: Мониторинг на кръвта по време на първите 18 седмици от терапията с LERONEX®

Брой на кръвните клетки		Необходима реакция
Ле / мм^3 (/ l)	АБН / мм^3 (/ l)	
>3500 (> 3.5×10^9)	> 2000 (2.0×10^9)	Да се продължи терапията с LERONEX®



3000-3500 (3.0×10^9 - 3.0×10^9)	1500-2000 (1.5×10^9 - 2.0×10^9)	Да се продължи терапията с LEPONEX®, два пъти седмично да се взимат кръвни проби до стабилизиране или повишение на броя на кръвните клетки.
< 3000 ($< 3.0 \times 10^9$)	<1500 (1.5×10^9)	Незабавно да се преустанови терапията с LEPONEX®, ежедневно да се взимат кръвни проби, докато хематологичните отклонения бъдат елиминирани, мониторинг за инфекции. Да не се подновява лечението с LEPONEX®

Табл.2: Мониторинг на кръвта след първите 18 седмици от терапията с LEPONEX®

Брой на кръвните клетки		Необходима реакция
Ле /мм ³ (/л)	АБН /мм ³ (/л)	
>3000 ($> 3.0 \times 10^9$)	> 1500 (1.5×10^9)	Да се продължи терапията с LEPONEX®
2500-3000 (2.5×10^9 - 3.0×10^9)	1000-1500 (1.0×10^9 - 1.5×10^9)	Да се продължи терапията с LEPONEX®, два пъти седмично да се взимат кръвни проби до стабилизиране или повишение на броя на кръвните клетки.
< 2500 ($< 2.5 \times 10^9$)	<1000 (1.0×10^9)	Незабавно да се преустанови терапията с LEPONEX®, ежедневно да се взимат кръвни проби, докато



		хематологичните отклонения бъдат елиминирани, мониторинг за инфекции. Да не се подновява лечението с LEPONEX®
--	--	---

В случай на прекъсване на лечението поради нехематологична причина:

Болните, приемали Leronex повече от 18 седмици и прекъснали лечението си за повече от три дни, но по-малко от четири седмици, би трябвало отново да изследват броя на левкоцитите си, и да се мониторира АБН веднъж седмично в следващите 6 седмици. Ако не възникне хематологично отклонение, мониторирането може да продължи в интервали, не по-дълги от 4 седмици. Ако лечението с Leronex е било прекъснато за повече от 4 седмици, тогава се налага ежеседмично мониториране през следващите 18 седмици.

Други предпазни мерки:

В случай на **еозинофилия** се препоръчва спиране на Leronex, ако броят на еозинофилите надхвърли $3000/\text{mm}^3$, както и рестартиране на лечението, само след като броят им спадне под $1000/\text{mm}^3$.

В случай на **тромбоцитопения** се препоръчва спиране на лечението с Leronex, ако броят на тромбоцитите спадне под $50000/\text{mm}^3$.

По време на лечение с Leronex може да се наблюдава ортостатична хипотония със или без синкоп. Рядко (около 1 случай на 3000 болни, лекувани с Leronex) колапсът може да бъде тежък, така че да доведе до спиране на сърдечната дейност и/или дишането. Почесто такива реакции се наблюдават в началото на лечението, при твърде бързото повишаване на дозата; в много редки случаи те могат да се наблюдават дори след първата доза. Ето защо, болните, започващи лечение с Leronex, изискват внимателно медицинско наблюдение. Тахикардия, персистираща при покой, придружена от аритмии, задъхване или симптоми на сърдечна недостатъчност, се наблюдава рядко през първия месец от лечението и много рядко след това. Появата на тези симптоми налага спешно диагностично уточняване на наличието на миокардит, особено в периода на постепенно увеличаване на дозата. Ако диагнозата "миокардит" се потвърди, Leronex трябва да се спре. Същите белези и симптоми могат да се появят по-късно по време на лечението и да са свързани с кардиомиопатия. Трябва да се извърши по-нататъшно проследяване и ако диагнозата се потвърди, лечението да бъде спряно, освен ако ползата за пациента съществено не превишава риска.



Необходимо е мониториране на кръвното налягане в изправено и седнало положение по време на първите седмици от лечението на пациентите с болест на Паркинсон.

При болни с анамнеза за гърчове, бъбречно или кардиологично заболяване (отбележете: тежките бъбречни или кардиологични заболявания са противопоказание за прилагането на Leronex) началната доза би трябвало да бъде 12,5 mg, дадена наведнъж през първия ден, като увеличаването на дозата би трябвало да става бавно, на малки порции.

Болните с предшестващо, компенсирано чернодробно увреждане, могат да приемат Leronex, но се нуждаят от редовно проследяване на чернодробната функция. При пациентите, при които по време на лечението с Leronex се появяват симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, например гадене, повръщане и/или анорексия, веднага трябва да се изследват чернодробните проби. Ако клиничната оценка на стойностите им съответства на чернодробно увреждане, или ако се появи жълтеница, лечението с Leronex трябва да бъде спряно. То може да бъде подновено (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение - Рестартираща терапия), само след като функционалните чернодробни тестове се нормализират. В този случай чернодробната функция би трябвало прецизно да се мониторира след повторното въвеждане на Leronex.

Leronex притежава антихолинергична активност, която може да предизвика нежелани ефекти в целия организъм на болния. Необходимо е внимателно наблюдение при наличие на **хипертрофия на простатата** и **закритоъгълна глаукома**. Най-вероятно поради своите антихолинергични свойства, Leronex предизвиква различно по степен **нарушение на чревната перисталтика** (от запек до чревна обструкция), **задържане на фекалии** и **паралитичен илеус** (вж. 4.8. Нежелани ефекти). В редки случаи тези странични ефекти са доказано фатални.

По време на лечението с Leronex при пациентите могат да се наблюдават транзиторни покачвания на температурата, над 38°C, най-често в рамките на първите три седмици от лечението. Този фебрилитет обикновено е доброкачествен. Понякога може да е свързан с увеличение или намаление броя на левкоцитите. Болните с фебрилитет трябва да бъдат внимателно проследявани за изключване на подлежаща инфекция или развитие на агранулоцитоза. При наличие на висок фебрилитет трябва да се обсъжда възможността за невролептичен малигнен синдром (НМС).

Редки са описаните случаи на тежка хипергликемия, понякога стигаща до кетоацидоза/хиперосмоларна кома, по време на лечението с Leronex при болни без предшестваща анамнеза за хипергликемии. Все още не е установена със сигурност причинна връзка с употребата на Leronex. При повечето болни след спиране на Leronex кръвното захарно ниво се нормализира, в някои случаи рестартирането на лечението предизвиква възобновяване на хипергликемията. Не е изучен ефектът на Leronex върху глюкозията



метаболизъм при болни от захарен диабет. Нарушен глюкозен толеранс, тежка хипергликемия, кетоацидоза и хиперосмоларна кома са докладвани при пациенти без анамнеза за хипергликемия. Да се има предвид влошаване при болните, получаващи Leropex и развиващи симптоми на хипергликемия, а именно полидипсия, полиурия, полифагия или слабост. При болните със значителни, налагащи спешни грижи, прояви на хипергликемия, трябва да се обсъди прекратяване на лечението с Leropex.

Съществува риск от промени в метаболитния баланс, водещи до леко нарушение на глюкозната хомеостаза и възможност за разкриване на пре-диабетно състояние или утежняване на съществуващ диабет.

Обездвижването на болните трябва да се избягва, тъй като Leropex може да причини успокояване и наддаване на тегло, като по този начин увеличава риска от тромбемболизъм.

Употреба при хора в напреднала възраст:

Препоръчва се започване на лечението с много ниска доза (12,5 mg, дадени еднократно дневно през първия ден) и ограничаване на последвалото увеличение на дозата до 25 mg/дневно.

Клиничните проучвания върху клозапин не включват достатъчен брой хора на възраст 65 и повече години, за да се определи дали те отговарят на лечението по начин, различен от този при по-младите.

По време на лечението с Leropex може да се наблюдава ортостатична хипотония. Има редки съобщения за тахикардия, която се оказва значителен проблем при болните, приемащи Leropex. Възрастните пациенти, особено тези с компрометирана сърдечно-съдова функция, са предразположени към тези ефекти.

Възрастните пациенти са и особено податливи на антихолинергичните ефекти на Leropex, като например задръжка на урината и запек.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с фармакодинамиката

Лекарствени продукти, за които се знае, че имат значителен потискащ костно-мозъчната функция ефект, не бива да се използват едновременно с Leropex (вж. също 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Leropex може да засили централните ефекти на алкохола, MAO-инхибиторите и депресантите на ЦНС като наркотици, антихистаминови лекарства, бензодиазепини.

Особено внимание при започване на лечение с Leropex е необходимо към болните, които получават (или доскоро са получавали) бензодиазепини или какъвто и да е друг психотропен лекарствен продукт, тъй като при тези болни е повишен рискът от



циркулаторен колапс, който, макар и в редки случаи, може да бъде тежък и да доведе до спиране на сърдечната дейност и/или дишането.

Поради възможността за адитивен ефект, необходимо е внимание при едновременното прилагане на лекарства, притежаващи антихолинергичен, хипотензивен или потискащ дишането ефект.

Едновременната употреба на литий или друг, активиращ ЦНС медикамент, може да увеличи риска от развитие на невролептичен малигнен синдром.

Поради своите анти-алфа-адренергични свойства, Leropex може да намали ефекта на норадреналина върху кръвното налягане или на други, предимно алфа-адренергични медикаменти, както и да "обърне" пресорния ефект на адреналина.

Редки, но значими са съобщенията за предизвикани гърчове, включително и начало на гърчов синдром при неепилептично болни, както и за изолирани случаи на делириум при едновременно приложение на Leropex и валпроева киселина. Тези ефекти се дължат най-вероятно на фармакодинамични взаимодействия, чийто механизъм все още не е уточнен.

Взаимодействия, свързани с фармакокинетиката

Клозапин е субстрат за много CYP 450 изоензими, в частност 1A2 и 3A4. Ето защо рискът от метаболитни взаимодействия, причинени от ефекта на индивидуалните изоензими, е минимален. Въпреки това, необходимо е внимание по отношение на пациентите, получаващи едновременно лечение с други вещества, които са или инхибитори, или индуктори на тези ензими.

Досега не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с трицикличните антидепресанти, фенотиазините и тип Ic анти-аритмични средства, за които се знае, че се свързват с цитохром P450 2D6.

Едновременното прилагане на вещества, за които се знае, че индуцират ензима цитохром P450, може да намали плазменото ниво на *клозапин*.

- Вещества, за които се знае, че индуцират активността на 3A4 и за които се съобщават взаимодействия с *клозапин*, включват карбамазепин, фенитоин и рифампицин.
- Познати индуктори на 1A2 са, например, омепразол и никотин. В случай на рязко спиране свръхупотребата на никотин, плазмената концентрация на *клозапин* може да се увеличи, като по този начин предизвика засилване на страничните му ефекти.
- Едновременната употреба на лекарства, инхибиращи активността на изоензимите на цитохром P450, може да повиши плазменото ниво на *клозапин*.
- Вещества, за които е известно, че инхибират активността на главните изоензими, включени в метаболизма на *клозапин*, и за които се съобщават взаимодействия, включват симетидин, еритромицин (3A4) и флувоксамин (1A2).



- Мощните инхибитори на CYP3A, като например азоловите антимикотични средства и протеазните инхибитори, могат потенциално също да повишат плазмената концентрация на *клозапин*; досега, обаче, не е съобщено за такива взаимодействия.
- Плазменото ниво на *клозапин* се повишава от приема на кофеин (1A2) и се понижава с около 50% след 5-дневен безкофеинов период.
- Съобщава се за повишено плазмено ниво на *клозапин* при болни, приемачи лекарството в комбинация със селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRIs) като например пароксетин (1A2), сертралин, флуоксетин или циталопрам.

4.6. Употреба по време на бременност и кърмене

Бременност: При проучванията върху репродуктивната способност на животни няма доказателства за нарушен фертилитет или вредно действие върху фетуса, дължащи се на *клозапин*. Не е проучена безопасността на Leponex върху бременни жени. Ето защо, Leponex може да се използва от бременни, само ако очакваният добър ефект оправдава всеки потенциален риск.

Кърмене

Проучванията върху животни предполагат екскреция на *клозапин* чрез кърмата; ето защо майките, приемачи *клозапин*, не бива да кърмят.

Жени с репродуктивен потенциал

Някои жени лекувани с антипсихотици, различни от Leponex, може да имат аменорея. Като резултат от преминаване към терапия с Leponex може да се наблюдава възстановяване на нормалната менструация. Ето защо е необходимо да се осигури надежден контрацептивен метод на жените с репродуктивен потенциал.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Поради ефекта на Leponex да седира и да намалява епилептогенния праг, би трябвало да се избягват дейности като шофиране, работа с машини, особено през първите седмици от лечението.

4.8. Нежелани реакции

Нежеланите реакции на *клозапин* са най-често предсказуеми и се базират на фармакологичните му свойства, с изключение на агранулоцитозата (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Табл. 3: Честота на поява на нежелани реакции според данните от спонтанни доклади и доклад от клинични проучвания

Нежеланите реакции са разделени по групи на базата на следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), в това число отделни доклади.

Нарушения в кръвотворната и лимфната система	
Чести	Левкоцитопения/понижен АБН/неутропения, еозинофилия, левкоцитоза
Нечести	Агранулоцитоза
Редки	Анемия
Много редки	Тромбоцитопения, тромбоцитемия
Метаболитни нарушения и нарушения в храненето	
Чести	Увеличаване на телото
Редки	Нарушен глюкозен толеранс, утежняване на диабета
Много редки	Кетоацидоза, хиперосмоларна кома, остра хипергликемия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия

Психически нарушения	
Редки	Тревожност, възбуда
Нарушения в нервната система	
Много чести	Сънливост/седация, замаяност
Чести	Замъглено виждане, главоболие, тремор, ригидност, акатазия, екстрапирамидни смущения, припадъци/конвулсии/миоклонични гърчове
Редки	Конвулсии, делириум
Много редки	Тардивна дискинезия
Кардиологични нарушения	
Много чести	Тахикардия
Чести	Промени в ЕКГ
Редки	Циркулаторен колапс, аритмии, миокардит, перикардит
Много редки	Кардиомиопатия
Съдови нарушения	
Чести	Хипертония, постурална хипотония, синкоп
Редки	Тромбоемболизъм
Респираторни нарушения	
Редки	Аспирация на погълната храна
Много редки	Респираторна депресия/арест
Стомашночревни нарушения	
Много чести	Констипация, хиперсаливация



Чести Редки Много редки	Гадене, повръщане, сухота в устата Дисфагия Увеличение на паротидната жлеза, чревна обструкция/фекално запушване на илеуса
Хепатобилиарни нарушения Чести Редки Много редки	Повишени чернодробни ензими Хепатит, холестатична жълтеница, панкреатит Фулминантна хепатална некроза
Нарушения на кожните и подкожни тъкани Много редки	Кожни реакции
Бъбречни нарушения Чести Много редки	Инконтиненция на урина, задръжка на урина Интерстициален нефрит
Смущения в репродуктивната система Много редки	Приапизъм
Общи смущения Чести Нечести Много редки	Умора, доброкачествена хипертермия, нарушения в изпотяването, температурната регулация Невролептичен малигнен синдром Внезапна неочаквана смърт
Проучвания Редки	Повишена СРК

4.9. Предозиране

В настоящия момент смъртността в случаи на преднамерено или случайно предозиране, за които има информация относно крайния изход, е около 12%. Повечето от фаталните случаи се дължат на сърдечна недостатъчност или пневмония, причинена от аспирация, и се наблюдават при доза над 2000 mg. Има съобщения за възстановяване на болни, приели свръхдоза от порядъка на 10000 mg и повече. В същото време, при няколко възрастни болни, предимно тези без предшестващо лечение с Leponex, приемането на доза, не по-висока от 400 mg, е довело до живото заплашващи коматозни състояния и в един случай - до смърт. При малки деца приемането на доза от 50 до 200 mg е довело до силно седиране или кома, без да бъде фатално.

Признаци и симптоми:

Сънливост, летаргия, арефлексия, кома, объркване, халюцинации, гревовност, делириум, екстрапирамидни симптоми, хиперрефлексия, гърчове; хиперсаливация, мидриаза, замъглено виждане, термолабилност; хипотензия, колапс, тахикардия, сърдечни аритмии; аспирационна пневмония, диспнея, дихателна недостатъчност.



Лечение:

Стомашна промивка и/или прилагане на активен въглен в рамките на първите 6 часа след поемане на Лепонекс. (Перитонеалната диализа и хемодиализа са неефективни.) Симптоматично лечение при непрекъснато мониториране на сърдечната дейност, поддържане на дишането, мониториране на електролитите и киселинно-алкалното състояние. При лечение на хипотонията трябва да се избягва прилагането на епинефрин, поради възможността за "обратен епинефринов" ефект. Необходимо е внимателно медицинско наблюдение в продължение на поне 5 дни, поради възможността за късни реакции.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипсихотичен агент (АТС код N05A H02)

Лепонекс е антипсихотичен препарат, различен от класическите невролептици.

При фармакологичните експерименти съставът му не индуцира катаlepsия или инхибиране на апоморфин- или амфетамин-индуцираното стереотипно поведение. Проявява слаба блокираща рецепторите за допамин активност, съответно D1, D2, D3 и D5 рецептори, но показва висока активност към рецептора D4, в допълнение към силната му анти- α -адренергична, антихолинергична, антихистаминова и инхибираща реакцията на събуждане, активност. Притежава и антисеротонинергични свойства.

Клинично, Лепонекс проявява бързо и значително седращо въздействие, упражнява антипсихотични ефекти при болни от шизофрения, резистентни на лечение с други антипсихотични агенти. В тези случаи Лепонекс се оказва ефективен при облекчаване както на позитивните, така и на негативните шизофренни симптоми в хода на краткосрочни и дългосрочни проучвания. В хода на двойно-сляпо клинично проучване върху 319 резистентни на терапия пациенти клинично значимо подобрение е било наблюдавано в около една трета от болните в рамките на първите 6 седмици от лечението. Две отворени проучвания, в хода на които пациентите са били лекувани с Лепонекс 12 месеца, е установено клинично значимо подобрение при 37% от пациентите по време на първите 6 седмици от лечението и при още 39%-44% от пациентите до края на 12-те месеца. Подобрението се дефинира като понижение от повече от 20% спрямо изходното ниво по Brief psychiatric Rating Scale Score. В допълнение, описва се подобрение и в някои аспекти на познавателната дисфункция.

Епидемиологичните проучвания показват около 7-кратно намаление на опитите за самоубийство и 4- до 6-кратно понижение на смъртността от самоубийство при лекуваните с clozapine пациенти с шизофрения или шизоафективни разстройства. В хода на рандомизирано мултицентрово проучване върху 980 пациента Лепонекс понижава



риска от суицидно поведение (измерен като брой опити за самоубийство и хоспитализации за предотвратяване на самоубийство) с 26% за 2-годишен период спрямо olanzapine. Този значителен спрямо olanzapine ефект се достига независимо от факта, че пациентите, лекувани с olanzapine са получавали като адювантна терапия значително повече антипсихотични агенти, антидепресанти, анксиолитици, седативни и стабилизиращи поведението лекарства, спрямо пациентите на clozapine.

Leronep се отличава с това, че не предизвиква тежки екстрапирамидни реакции, като например остра дистония и тардивна дискинезия. Освен това паркинсон-подобните странични ефекти и акатизията са редки. Противоположно на класическите невролептици, Leronep индуцира слабо или не индуцира пролактиновата секреция като по този начин се избягват страничните ефекти като гинекомастия, аменорея, галакторея, импотентност.

Потенциално сериозен страничен ефект, причинен от Leronep, е гранулоцитопенията и агранулоцитозата, наблюдавани с честота съответно 3% и 0,7%. (вж. 4.4. - Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбцията на перорално приетия Leronep е между 90 и 95%. Нито степента, нито скоростта на абсорбция се влияят от храната.

Клозапин, активната съставка на Leronep, се подлага на умерен, при първо преминаване, метаболизъм, в резултат на което абсолютната му бионаличност е 50-60%. При стабилно състояние (състояние на равновесие), прилаган два пъти на ден, върховата плазмена концентрация се достига средно след 2,1 часа (обхват - от 0,4 до 4,2 часа), обемът на разпределение е 1,6 л/kg. Приблизително до 95% *клозапин* се свързва с плазмените протеини. Елиминирането му е двуфазно, като средната продължителност на полуживота му е 12 часа (обхват - от 6 до 26 часа). След еднократна доза от 75 mg, средният полуживот на медикамента е 7,9 часа; той се увеличава до 14,2 часа, когато е постигнато състояние на равновесие при прилагане на дневна доза от 75 mg за поне 7 дни. Установено е, че увеличаването на дозата от 37,5 до 75 и 150 mg, дадена два пъти дневно, при състояние на равновесие, води до линейно доза-пропорционално увеличение на площта под кривата на плазмената концентрация/време (AUC), както и на върховата и минимална плазмена концентрация.

Клозапин почти напълно се метаболизира преди екскрецията. От всички главни метаболитни продукти, само метаболитът диметил е активен. Фармакологичните му действия приличат на тези на *клозапин*, но са значително по-слаби и по-краткотрайни. Само следи от неметаболизираното лекарство са намерени в урината и фекалите, около 50% от приложеното лекарство се екскретират чрез урината, 30% - чрез фекалите.



5.3. Преклинични данни за безопасност

Преклиничните данни не разкриват специална опасност за човека, основават се на конвенционални проучвания на фармакологичната безопасност, токсичност на многократната доза, генотоксичност и карциногенен потенциал (за репродуктивна токсичност вж. 4.6 Употреба по време на бременност и лактация)

Остра токсичност

Проучванията за остра токсичност върху мишки, плъхове и морски свинчета показват орални стойности на LD₅₀ от 190 до 681 mg/kg телесно тегло. При кучета оралната LD₅₀ е приблизително 145 mg/kg; симптомите на предозиране се представят от мускулен тремор, агресивно поведение и повръщане.

Мутагенност

Изследванията за индуциране на генни мутации, хромозомни аберации и първично увреждане на ДНК в спектъра на мутагенните тестове *in vitro* показват, че клозапин и метаболитите му са лишени от генотоксичен потенциал. Не е наблюдавана кластогенна активност *in vivo* (тест за костномозъчен микронуклеус при мишки).

Карциногенност

При експеримента с плъховете от линия Sprague-Dawley (SD), лекувани чрез диета в продължение на 24 месеца, се оказва, че максимално толерираната дневна доза от 25 mg/kg не води до карциногенен потенциал на клозапин. Подобно на тези опити, не е намерен туморогенен ефект и при двата 78-седмични експеримента с хранене на мишките от вида Charles River (SD). При първия опит оралната доза от 64 mg/kg е приложена на мъжки мишки, а доза от 75 mg/kg - на женски. При втория опит вносът на лекарството е достигнал доза от 61 mg/kg/дневно и за двата пола.

Репродуктивна токсичност

Не се установява ембриотоксичен или тератогенен потенциал на клозапин при опити с плъхове и зайци. При мъжките плъхове, третирани 70 дни преди съвкуплението, плодовитостта не е била засегната.

При женските плъхове плодовитостта, както и пре- и постнаталното развитие на поколенията, не е било значително засегнато от оралното третиране с клозапин преди съвкуплението. Когато плъховете са третирани в последната част на бременността и по време на лактация, преживяемостта на малките, чиито майки са третирани в периода на кърмене с дози до 40 mg/kg/дневно, е била понижена, малките са имали хиперактивно поведение. Не е наблюдаван траен ефект върху развитието на поколенията след отбиването.



6. Фармацевтични особености

6.1. Изброяване на помощните вещества

Leronex таблетки: magnesium stearate; silica, colloidal anhydrous; povidone; talc; maize starch; lactose monohydrate.

6.2. Срок на годност

Leronex таблетки: 5 години.

6.3. Специални мерки при съхранение

Няма специални мерки при съхранение.

Leronex трябва да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.4. Вид и съдържание на контейнера

Таблетките Leronex се съхраняват във флакони от кафяво стъкло тип III, с капачка, направена от безцветен полиетилен с ниска плътност, или в блистери от PVC/PVDC. Всяка вторична опаковка (картонена кутия) съдържа 50 таблетки (5 блистера по 10 таблетки във всеки от тях).

6.5. Инструкции за употреба

Всеки не употребен продукт, както и отпадъчните материали трябва да бъдат унищожени в съответствие с местните изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба в България:

Novartis Pharma Services Inc.

Lichtstrasse 35, CH 4056, Basel, Switzerland

Производители:

1. Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, CH 4002, Basel, Switzerland

2. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.,

Wimblehurst Road Horsham, West Sussex RH12 5AB - UK

8. Регистрационен номер:

20010676 - Leronex tabl. 25 mg x 50

20010677 - Leronex tabl. 100 mg x 50

9. Дата на първото разрешение за употреба на LEPONEX в България: 06.05.1975 г.

10. Дата на последната редакция на кратката характеристика: 29.04.2004 г.

