

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лепонекс може да причини агранулоцитоза. Употребата му трябва да бъде ограничена до пациенти:

- с шизофрения, които не отговарят или не понасят лечението с антипсихотични лекарства или са с психоза при болест на Паркинсон, когато всички останали терапевтични стратегии са били неуспешни (вж. точка 4.1).
- които първоначално имат нормален брой левкоцити (левкоцити $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{L}$)) и абсолютния брой неутрофили (АБН) $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{L}$)), и
- при които редовно може да се определят общия брой левкоцити и абсолютния брой неутрофили (АБН) както следва: всяка седмица през първите 18 седмици от терапията и поне веднъж на всеки 4 седмици след това, през цялото време на лечението. Мониторирането трябва да продължи по време на лечението и 4 седмици след пълното прекратяване приема на Лепонекс (вж. точка 4.4).

Лекарите, предписващи лекарството, трябва да следват напълно изискваните мерки за безопасност. При всяка консултация на пациента, получащ лекарството, трябва да се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитие на някакъв вид инфекция. Особено внимание трябва да се обръща на грипоподобните оплаквания като температура или възпалено гърло и други белези на инфекция, които може да са показателни за неутропения (вж. точка 4.4).

Лепонекс трябва да се унищожава под строг медицински контрол, в съответствие с официалните препоръки (вж. точка 4.4).

Миокардит

Клозапин се свързва с повишен риск от миокардит, който в редки случаи може да бъде фатален. Повишеният риск от миокардит е по-голям през първите два месеца от началото на лечението. Съобщават се също рядко за фатални случаи на кардиомиопатия (вж. точка 4.4).

При пациентите, които получават персистираща тахикардия в покой, особено през първите два месеца от лечението и/или палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт, трябва да се подозират миокардит или кардиомиопатия (вж. точка 4.4).

Ако се подозират миокардит или кардиомиопатия, лечението с Лепонекс трябва бързо да се спре и пациентът незабавно да се насочи към кардиолог (вж. точка 4.4).

Пациенти, получили клозапин-индуциран миокардит или кардиомиопатия не трябва повече да бъдат лекувани с клозапин (вж. точки 4.3 и 4.4).

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лепонекс 25 mg таблетки
Лепонекс 100 mg таблетки

Leponex 25 mg tablets
Leponex 100 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Към Рег. № 20010676/72

Разрешение № B6/MK/Mb-47770-1

25-09-2019



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Таблетка от 25 mg: Всяка таблетка съдържа 25 mg клозапин (*clozapine*).

Таблетка от 100 mg: Всяка таблетка съдържа 100 mg клозапин (*clozapine*).

Помощни вещества с известно действие: съдържат също лактоза монохидрат 48,0 mg и 192,0 mg във всяка таблетка от 25 mg и 100 mg, съответно.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетка от 25 mg

Жълта, кръгла, плоска таблетка със скосен ръб с надпис "L/O" с наклонена черта от едната страна и "CLOZ" от другата.

Таблетка от 100 mg

Жълта, кръгла, плоска таблетка със скосен ръб с надпис "Z/A" с наклонена черта от едната страна и "CLOZ" от другата.

Таблетката може да се дели на равни половинки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на терапевтично резистентна шизофрения

Лепонекс е показан при пациенти с терапевтично резистентна шизофрения, които имат тежки, неповлияващи се от лечението неврологични нежелани реакции от други антипсихотични лекарства, включително атипични антипсихотици.

Резистентност към лечението се дефинира като липса на задоволително клинично подобрене, независимо от приложението на достатъчни дози от поне две различни антипсихотични лекарства, включително атипичен антипсихотик, предписван за достатъчно продължителен период от време.

Психоза при болест на Паркинсон

Лепонекс е показан също при психотични нарушения, възникващи в хода на болестта на Паркинсон в случаите, когато стандартното лечение е неефикасно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката трябва да бъде определяна индивидуално. При всеки пациент трябва да се прилага най-ниската ефективна доза. Внимателно титриране и схема на отделни дози са необходими за минимизиране на рисковете от хипотония, гърчове и седация.



Започването на лечението с Лепонекс трябва да бъде ограничено до пациентите с левкоцитен брой $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) и АБН $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) в рамките на референтните стойности.

Промени в дозировката са показани при пациенти, които получават едновременно и лекарствени продукти, които показват фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия с Лепонекс, като бензодиазепини и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5).

Преминаване от предхождаща антипсихотична терапия, на лечение с Лепонекс

Обиковено се препоръчва Лепонекс да не се използва в комбинация с други антипсихотични лекарства. Когато ще се започва терапия с Лепонекс при пациент на перорално лечение с антипсихотични лекарства, се препоръчва първо да се спре приложението на останалите антипсихотици чрез постепенно понижаване на дозата.

Препоръчват се следните дози:

Пациенти с терапевтично резистентна шизофрения

Начална терапия

Препоръчваната начална доза е 12,5 mg веднъж или два пъти на ден през първия ден, последвана от 25 mg веднъж или два пъти на ден на втория ден. При добра поносимост дневната доза след това може да се повиши бавно на стъпки от 25 до 50 mg, за да се постигне дозово ниво до 300 mg/ден в рамките на 2 до 3 седмици. След това, ако се налага, дневната доза може допълнително да се повиши постепенно с 50 до 100 mg през интервали от половин или за предпочитане, една седмица.

Терапевтичен обхват на дозата

При повечето пациенти може да се очаква антипсихотична ефикасност с дози от 200 до 450 mg/ден, давани в отделни дози. Общата дневна доза може да не бъде разделена поравно, като по-голямата част се дава преди лягане.

Максимална доза

За да се постигне максимален терапевтичен ефект, малък брой пациенти могат да изискват по-големи дози, като в този случай е допустимо разумно повишаване на дозата (с не повече от 100 mg на една стъпка) до 900 mg/ден. Трябва да се има пред вид вероятността за повишена честота на нежеланите реакции (особено гърчове), възникващи при дози над 450 mg/ден.

Поддържаща доза

След постигане на максималната терапевтична полза много пациенти могат да останат на ефективна поддържаща терапия с по-ниски дози. Затова се препоръчва внимателно титриране с цел понижаване на дозата. Лечението трябва да продължи поне 6 месеца. Ако дневната доза не превишава 200 mg, може да е подходящо еднократно дневното приложение вечер.

Спиране на терапията

В случай на планирано спиране на терапията с Лепонекс, се препоръчва постепенно понижаване на дозата за период от 1 до 2 седмици. Ако се налага внезапно спиране на лекарството, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за възникване на симптоми на отнемането (вж. точка 4.4).

Повторно започване на терапия

При пациентите, при които интервалът от последната доза Лепонекс е повече от 2 дни, лечението трябва да се възобнови с доза от 12,5 mg, дадена еднократно или двукратно през първия ден. Ако дозата е с добра поносимост, е възможно титриране на дозата до терапевтичното ниво по-бързо, отколкото се препоръчва при първоначалното лечение. Въпреки това, ако пациентът е получил спиране на дишането или сърдечната дейност при първоначалното титриране (вж. точка 4.4), то след това дозата е била титрирана успешно до терапевтичната, повторното титриране трябва да се извърши изключително внимателно.

Психотични разстройства, възникващи в хода на болестта на Паркинсон, в случаите, когато стандартното лечение е било неуспешно

Начална терапия

Началната доза не трябва да превишава 12,5 mg/ден, приемана вечер. Последващите повишения на дозата трябва да бъдат с по 12,5 mg, с максимално две повишения седмично до максимална доза от 50 mg, която не може да бъде достиганата до края на втората седмица. За предпочитане е цялото количество за деня да се дава като единична доза вечер.

Терапевтичен обхват на дозата

Средната ефективна доза обикновено е между 25 и 37,5 mg/ден. В случай, че лечението за поне една седмица с доза от 50 mg не даде задоволителен терапевтичен отговор, дозировката може да се повиши внимателно със стъпка от 12,5 mg/седмица.

Максимална доза

Дозата от 50 mg/ден трябва да бъде превишавана само в изключителни случаи и никога не трябва да се превишава максималната доза от 100 mg/ден.

Повишенията на дозата трябва да бъдат ограничени или отложени, ако се появят ортостатична хипотония, прекомерно седиране или обърканост. През първите седмици от лечението трябва да се следи артериалното налягане.

Поддържаща доза

Ако е имало пълна ремисия на психотичните симптоми за поне 2 седмици, е възможно повишаване на дозите на антипаркинсоновите лекарства, ако това е показано въз основа на моторния статус. Ако този подход доведе до повторна поява на психотичните симптоми, дозата на Лепонекс може да се повиши с по 12,5 mg/седмица до максимум 100 mg/ден, приемани в една или две отделни дози (вж. по-горе).

Спиране на терапията

Препоръчва се постепенно намаляване на дозата със стъпки от по 12,5 mg за период от поне една седмица (за предпочитане две).

Лечението трябва да се прекрати незабавно в случай на неутропения или агранулоцитоза (вж. точка 4.4). В този случай от основно значение е внимателното проследяване на психиатричния статус на пациента, тъй като симптомите могат бързо да се появят отново.

Специални групи пациенти

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане Лепонекс трябва да се прилага с повишено внимание, заедно с извършване на редовно проследяване на чернодробните функционални тестове (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични изследвания не са провеждани. Безопасността и ефикасността на Лепонекс при деца и юноши на възраст под 16 години все още не е установена. Не трябва да се прилага при тази група докато не са налични други данни.

Пациенти на възраст на и над 60 години

Препоръчва се започване на лечението в особено ниска доза (12,5 mg еднократно на първия ден), с последващи повишения на дозата, ограничена до 25 mg/ден.

Начин на приложение



Лепонекс таблетки са за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, които не могат да бъдат подлагани на редовни кръвни изследвания.
- Анамнеза за токсична или идиосинкрална гранулоцитопения/агранулоцитоза (с изключение на гранулоцитопения/агранулоцитоза при предхождаща химиотерапия).
- Анамнеза за агранулоцитоза, предизвикана от Лепонекс.
- Лечението с Лепонекс не трябва да бъде започвано едновременно с лекарства, които имат известен значителен потенциал да предизвикат агранулоцитоза; не се препоръчва едновременната употребата на депо антипсихотици.
- Нарушена функция на костния мозък.
- Неконтролирана епилепсия.
- Алкохолна или други видове токсични психози, лекарствени интоксикации, коматозни състояния.
- Циркулаторен колапс и/или потискане на ЦНС от всякакви причини.
- Тежки бъбречни или сърдечни заболявания (напр. миокардит).
- Активно чернодробно заболяване, свързано с гадене, липса на апетит или жълтеница; прогресивно чернодробно заболяване, чернодробна недостатъчност.
- Паралитичен илеус.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Агранулоцитоза

Лепонекс може да причини агранулоцитоза. Честотата на агранулоцитозата и честотата на случаите с фатален изход при тези пациенти, които развиват агранулоцитоза, е намален значително след въвеждане проследяването на броя левкоцити и абсолютния брой неутрофили (АБН). Следните предпазни мерки са задължителни и трябва да се извършват съгласно официалните препоръки.

Поради рисковете, свързани с употребата на Лепонекс, приложението му се ограничава до пациентите, при които е показана терапията, както е посочено в точка 4.1 и:

- които първоначално имат нормален брой левкоцити (левкоцити $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) и АБН $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)), и
- при които редовно могат да се определят общия брой левкоцити и АБН, всяка седмица през първите 18 седмици и поне на всеки 4 седмици след това. Мониторирането трябва да продължи по време на лечението и за 4 седмици след пълното прекратяване приема на Лепонекс.

Лепонекс трябва да се прилага под строг медицински контрол в съответствие с официалните препоръки.

Преди започване на лечението с клозапин трябва да се вземе кръвна проба (вж. “агранулоцитоза”), да се снесе анамнеза и да се извърши физикален преглед. Пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване или абнормни сърдечни резултати трябва да бъдат насочени към специалист за допълнителни изследвания, които могат да включват ЕКГ, и пациентите трябва да бъдат лекувани единствено, ако очакваните ползи явно превишават рисковете (вж. точка 4.3). Лекуващият лекар трябва да обмисли извършването на ЕКГ преди лечението.



Лекуващите лекари трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност.

Преди започване на лечението лекарите трябва да се уверят, доколкото това им е известно, че пациентът не е имал преди нежелана хематологична реакция към клозапин, която е наложила спиране на лечението. Лекарството не трябва да се предписва за периоди по-дълги от интервала между две определяния на броя на кръвните клетки.

Незабавното спиране на Лепонекс е задължително или ако брой левкоцити е под $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$), или АБН е под $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), в който и да е момент от лечението с Лепонекс. Пациентите, при които Лепонекс е спрял в резултат или на понижен брой левкоцити, или на понижен АБН не трябва да получават повторно Лепонекс.

При всяка консултация, на пациент, който получаващ Лепонекс, трябва му се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитието на някакъв вид инфекция. Особено внимание трябва да се обръща на грипоподобните оплаквания като повишена температура или възпалено гърло и други белези на инфекция, които може да са показателни за неутропения. Пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат информирани, че в случай на поява на някой от тези симптоми, незабавно трябва да бъде определен броят на левкоцитите им. Препоръчително е лекарите, предписващи лекарството, да съхраняват списък с резултатите от всички кръвни проби на пациентите и да предприемат всички необходими стъпки, за да предпазят тези пациенти от случайно получаване на лекарството отново в бъдеще.

Пациентите с анамнеза за първични нарушения на костния мозък могат да бъдат лекувани единствено, ако ползата превишава риска. Те трябва да бъдат прегледани внимателно от хематолог преди започване на лечението с Лепонекс.

Пациентите, които имат нисък брой левкоцити поради доброкачествена етнически обусловена неутропения, трябва да бъдат специално обсъдени и могат да започнат лечение с Лепонекс само със съгласието на хематолог.

Мониториране на броя левкоцити и АБН

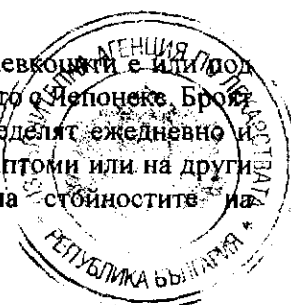
Броят левкоцити и диференциалната кръвна картина трябва да се определят в рамките на 10 дни преди започване на лечение с Лепонекс, за да е сигурно, че само пациенти с нормален брой левкоцити и АБН (брой левкоцити $\geq 3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) и АБН $\geq 2\,000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)) ще получават лекарството. След започване на лечението с Лепонекс броят на левкоцитите и АБН трябва да се мониторира редовно всяка седмица през първите 18 седмици и поне на всеки четири седмици след това.

Мониторирането трябва да продължи по време на лечението и за 4 седмици след пълното спиране на Лепонекс или до настъпване на възстановяване на хематологичните показатели (вижте „Нисък брой левкоцити/АБН“ по-долу).

Нисък брой левкоцити/АБН

Ако по време на лечението с Лепонекс броят левкоцити спадне между $3\,500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) и $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) или АБН между $2\,000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) и $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), хематологични изследвания трябва да се извършват поне два пъти седмично, докато броят левкоцити и АБН на пациента се стабилизират в границите $3\,000$ - $3\,500/\text{mm}^3$ ($3,0$ - $3,5 \times 10^9/\text{l}$) и $1\,500$ - $2\,000/\text{mm}^3$ ($1,5$ - $2,0 \times 10^9/\text{l}$), съответно, или над тях.

Незабавното спиране на лечението с Лепонекс е задължително, ако броят левкоцити е под $3\,000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) или АБН е под $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) по време на лечението с Лепонекс. Броят левкоцити и диференциалната кръвна картина след това трябва да се определят ежедневно и пациентите трябва внимателно да се следят за появата на грипоподобни симптоми или на други симптоми, предполагащи инфекция. Препоръчва се потвърждаване на стойностите на



хематологичните показатели чрез две изследвания на броя на кръвните клетки в два последователни дни. Въпреки това Лепонекс трябва да се спре след първото изследване на броя кръвни клетки.

След спиране на лечението с Лепонекс се налага хематологична оценка до настъпване на възстановяване на хематологичните показатели.

Таблица 1

Брой кръвни клетки		Необходими действия
Левкоцити/mm ³ (/l)	АБН/mm ³ (/l)	
≥ 3 500 (≥ 3,5x10 ⁹)	≥ 2 000 (≥ 2,0x10 ⁹)	Да се продължи лечението с Лепонекс
Между ≥ 3 000 и < 3 500 (≥ 3,0x10 ⁹ и < 3,5x10 ⁹)	Между ≥ 1 500 и < 2 000 (≥ 1,5x10 ⁹ и < 2,0x10 ⁹)	Да се продължи лечението с Лепонекс, да се вземат кръвни проби два пъти седмично до стабилизиране на броя на кръвните клетки или повишаването му
<3 000 (<3,0x10 ⁹)	<1 500 (<1,5x10 ⁹)	Незабавно да се прекрати лечението с Лепонекс, да се вземат кръвни проби ежедневно до изчезване на хематологичното нарушение, да се следи за инфекции. Да не се дава повторно лекарството на пациента.

Ако Лепонекс е бил спрян и се появи или ново намаление на броя левкоцити под 2 000/mm³ (2,0x10⁹/l) или АБН спадне под 1 000/mm³ (1,0x10⁹/l), поведението при това състояние трябва да се ръководи от опитен хематолог.

Спиране на лечението поради хематологични причини

Пациентите, при които лечението с Лепонекс е било спряно в резултат на понижен брой левкоцити или АБН (вижте по-горе), не трябва да получават отново Лепонекс.

Препоръчително е лекарите, предписващи лекарството, да съхраняват списък с резултатите от всички кръвни проби на пациентите и да предприемат всички необходими стъпки, за да предпазят тези пациенти от случайно получаване на лекарството в бъдеще.

Спиране на лечението поради други причини

Броят левкоцити и АБН на пациентите, които са получавали Лепонекс в продължение на повече от 18 седмици и лечението им е било прекъснато за повече от 3 дни, но за по-малко от 4 седмици, трябва да бъде контролиран ежеседмично за още 6 седмици. Ако не се развие хематологично нарушение, трябва да се възстанови мониторирането на интервали не по-дълги от 4 седмици. Ако лечението с Лепонекс е било спряно за 4 или повече седмици, се налага ежеседмично мониториране за следващите 18 седмици от лечението и дозата трябва да се титрира отново (вж. точка 4.2).

Други специални предпазни мерки

Това лекарство съдържа лактоза монохидрат.

Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Larr или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат това лекарство.

Еозинофилия

В случай на **еозинофилия** се препоръчва спиране на лечението с Лепонекс, ако броят на еозинофилите се повиши над 3 000/mm³ (3,0x10⁹/l). Терапията трябва да се възобнови единствено след като броят на еозинофилите спадне под 1 000/mm³ (1,0x10⁹/l).

Тромбоцитопения



В случай на **тромбоцитопения** се препоръчва спиране на лечението с Лепонекс, ако броят на тромбоцитите спадне под $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Сърдечно-съдови нарушения

По време на лечението с Лепонекс може да възникне **ортостатична хипотония**, със или без синкоп. В редки случаи колапсът може да е тежък и може да се съпровожда от спиране на сърдечната дейност и/или дишането. Такива реакции е по-вероятно да възникнат при едновременно приложение на бензодиазепини или което и да е друго психотропно лекарство (вж. точка 4.5) и по време на първоначалното титриране във връзка с бързо увеличаване на дозата; в много редки случаи те могат да възникнат след първата доза. Затова пациентите, които започват лечение с Лепонекс, изискват внимателно медицинско проследяване. Необходимо е мониториране на артериалното налягане в изправено или легнало положение през първите няколко седмици от лечението при пациенти с болест на Паркинсон.

Анализ на базата данни за безопасност предполага, че употребата на Лепонекс е свързана с повишен риск от **миокардит**, предимно през, но не ограничено до първите два месеца от началото на лечението. Някои от случаите на миокардит са били фатални. Съобщават се също случаи на **перикардит/перикарден излив** или **кардиомиопатия** във връзка с употребата на Лепонекс; тези съобщения включват също и случаи с фатален изход. Миокардит или кардиомиопатия трябва да се подозират при пациентите, които получават персистираща тахикардия в покой, особено през първите два месеца от лечението и/или палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт. Други възможни симптоми, освен горепосочените, които могат да се проявят включват грипозните симптоми. Ако се подозират миокардит или кардиомиопатия, лечението с Лепонекс трябва бързо да се спре и пациентът незабавно да се насочи към кардиолог.

При пациенти, при които е диагностицирана кардиомиопатия по време на лечението с Лепонекс, има вероятност да се развие инсуфициенция на митралната клапа. Митрална клапна инсуфициенция е докладвана в случаи на кардиомиопатия, свързани с лечението с Лепонекс. Тези случаи на митрална клапна инсуфициенция са отчетени като лека или умерена митрална регургитация при провеждане на двумерна ехокардиография (2DEcho) (вж. точка 4.8).

Пациентите с индуцирани от клозапин миокардит или кардиомиопатия не трябва да получават повторно Лепонекс.

Инфаркт на миокарда

Има докладвани постмаркетингови съобщения за **инфаркт на миокарда**, включително фатални случаи. Поради предшестващо сериозно сърдечно заболяване и вероятни алтернативни причини, в по-голямата част от тези случаи оценката на причинно-следствената връзка е била трудна.

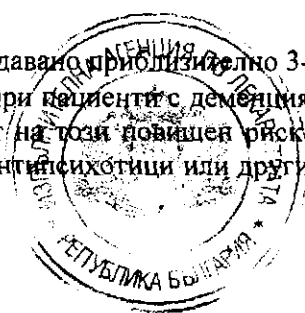
Удължаване на QT интервала

Както и при други антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или с фамилен анамнез за удължаване на QT интервала.

Както при други антипсихотици, препоръчва се повишено внимание при едновременно приложение на Лепонекс с лекарства, за които е известно, че водят до удължаване на QTc интервала.

Мозъчно-съдови нежелани събития

В рандомизирани, плацебо контролирани клинични изпитвания е наблюдавано **приблизително 3-кратно** повишение на риск за **мозъчно-съдови нежелани събития** при пациенти с деменция лекувани с някои атипични антипсихотици. Не е известен механизмът на този повишен риск. Повишен риск не може да бъде изключен и при приложение на други антипсихотици или други



групи пациенти. Лепонекс трябва да се прилага с внимание при пациенти с рискови фактори за инсулт.

Риск от тромбоемболизъм

Тъй като Лепонекс може да доведе до тромбоемболизъм, трябва да се избягва обездвижването на пациентите. Докладвани са случаи на венозен тромбемболизъм (ВТЕ) при прием на антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите, които се лекуват с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за ВТЕ, всички възможни рискови фактори за ВТЕ трябва да бъдат установени преди и по време на лечението с Лепонекс, като се вземат и превантивни мерки.

Гърчове

Пациентите с анамнеза за епилепсия трябва внимателно да се проследяват по време на лечението с Лепонекс, тъй като има съобщения за дозозависими гърчове. В такива случаи дозата трябва да се понижи (вж. точка 4.2) и ако се налага, трябва да се започне антиконвулсивна терапия.

Антихолинергични ефекти

Лепонекс оказва антихолинергично действие, което може да доведе до нежелани реакции в организма. Препоръчва се внимателното проследяване за наличие на **уголемяване на простата и тесногълна глаукома**. Вероятно поради антихолинергичните му свойства, Лепонекс е свързан с различни по степен **нарушения на тънкочревната перисталтика**, от **констипация до чревна обструкция, заклепване на червата, паралитичен илеус, мегаколон и чревен инфаркт/ишемия** (вж. точка 4.8). Рядко тези случаи са били фатални. Необходими са особени грижи при пациентите, които получават съпътстващи лекарства, за които е известно, че причиняват констипация (особено тези с антихолинергични свойства като някои антипсихотици, антидепресанти и антипаркинсонови лекарства), имат анамнеза за заболяване на дебелото черво или хирургични намеси в долната част на корема, тъй като при тези условия те могат да екзацербират. Жизненоважно е констипацията да бъде разпозната и активно лекувана.

Повишена температура

По време на лечението с Лепонекс, пациентите могат да получат преходни **повишения на температурата над 38°C**, с най-голяма честота през първите 3 седмици от лечението. Този фебрилитет обикновено е бенигнен. В някои случаи той може да е свързан с повишение или понижение на броя левкоцити. Пациентите с фебрилитет трябва да се оценяват внимателно, за да се изключи възможността за подлежаща инфекция или развитие на агранулоцитоза. При наличие на висока температура трябва да се има предвид възможността за развитие на **малигнен невролептичен синдром (МНС)**. Ако диагнозата за МНС бъде потвърдена, приема на Лепонекс трябва да се преустанови незабавно и да се предприемат необходимите мерки за лечение.

Падания

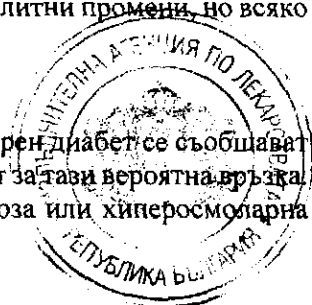
Лепонекс може да причини пристъпи, сънливост, постурална хипотония, двигателна и сензорна нестабилност, което може да доведе до падане и вследствие на това, до фрактури или други наранявания. При пациенти страдащи от заболявания, състояния или приемащи лекарства, които биха могли да изострят тези ефекти, трябва да се направи оценка на риска от падане при започване на антипсихотично лечение и периодично при пациенти на дългосрочна антипсихотична терапия.

Метаболитни промени

Атипичните антипсихотични лекарства, включително и Лепонекс, са свързани с метаболитни промени, които могат да повишат сърдечно-съдовия/мозъчно-съдовия риск. Тези метаболитни промени могат да включват хипергликемия, дислипидемия и увеличаване на телесното тегло. Атипичните антипсихотични лекарства могат да доведат до някои метаболитни промени, но всяко лекарство в този клас има свой собствен специфичен профил.

Хипергликемия

Влошен глюкозен толеранс и/или развитието или екзацербацията на захарен диабет се съобщават рядко по време на лечение с клозапин. Все още не е установен механизмът за тази вероятна връзка. Много рядко се съобщават случаи на тежка хипергликемия с кетоацидоза или хиперосмолярна



кома при пациентите без предхождаща анамнеза за хипергликемия, някои от които са били фатални. Наличните данни за проследяването показват, че спирането на клозапин най-често води до възстановяване на нарушения глюкозен толеранс, а повторното лечение с клозапин причинява появата му отново. Пациенти с поставена диагноза захарен диабет, които са започнали лечение с атипични антипсихотици, трябва да се проследяват редовно за влошаване на глюкозния контрол. На пациенти с рискови фактори за захарен диабет (напр. затлъстяване, фамилна анамнеза за диабет), които започват лечение с атипични антипсихотици, трябва да бъде изследвана кръвната захар на гладно в началото на лечението и периодично по време на лечението. На пациентите, които развиват симптоми на хипергликемия по време на лечение с атипични антипсихотици, трябва да бъде изследвана кръвната захар на гладно. В някои случаи, хипергликемията отшумява след спиране на лечението с атипичния антипсихотик; все пак, при някои пациенти се налага продължаване на антидиабетно лечение, въпреки спиране на съответното лекарство. При пациентите, при които активното лекарствено лечение на хипергликемията е било неуспешно, трябва да се има предвид спиране на лечението с клозапин.

Дислипидемия

Наблюдавани са нежелани промени в липидите при пациенти, лекувани с атипични антипсихотици, включително Лепонекс. Препоръчва се клинично наблюдение, включително изходни и последващи периодични оценки на липидните показатели при пациенти, които приемат клозапин.

Увеличаване на теглото

Повишаване на теглото е наблюдавано при употребата на атипични антипсихотични лекарства, включително Лепонекс. Препоръчва се клинично наблюдение на теглото.

Рибаунд, ефекти на отнемане

Съобщавани са остри реакции на отнемане след внезапно спиране на лечението с клозапин, поради което се препоръчва спирането на лечението да бъде постепенно. Ако се налага внезапно спиране (напр. поради левкопения), пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно за повторна поява на психотични симптоми и симптоми, които са свързани с холинергичен рибаунд, като обилно потене, главоболие, гадене, повръщане и диария.

Специални популации

Чернодробно нарушение

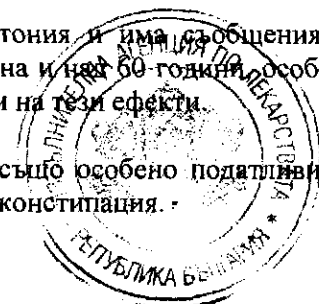
Пациентите със стабилни предхождащи чернодробни нарушения могат да получават лечение с Лепонекс, но изискват редовни изследвания на чернодробната функция. Изследванията на чернодробна функция трябва да се извършват при пациентите, при които по време на лечението с Лепонекс се развиват симптоми на възможно **нарушение на чернодробната функция**, като гадене, повръщане и/или безапетитие. Ако повишението на стойностите е клинично значимо (повече от 3 пъти над горната граница на норма) или се появят симптоми на жълтеница, лечението с Лепонекс трябва да се спре. Лечението може да бъде започнато отново (вж. "Повторно започване на терапия" в точка 4.2) единствено само, ако резултатите от тестовете за чернодробната функция са нормални. В такива случаи чернодробната функция трябва да бъде проследявана внимателно след повторното включване на Лепонекс.

Пациенти възраст на и над 60 години

При пациенти на възраст 60 години и по-възрастни се препоръчва започване на лечението с по-ниска доза (вж. точка 4.2).

При лечение с Лепонекс може да се развие ортостатична хипотония и има съобщения за тахикардия, която може да е продължителна. Пациенти на възраст на и над 60 години, особено тези с нарушена сърдечно-съдова функция, могат да са по-податливи на тези ефекти.

Пациентите на възраст на и над 60 години биха могли да бъдат също особено податливи на антихолинергичните ефекти на Лепонекс, като задръжка на урина и констипация.



Повишена смъртност при пациенти в старческа възраст с деменция

Дани от две големи обзорните проучвания показват, че при пациенти в старческа възраст с деменция, които са лекувани с антипсихотици, има малко повишение на риска от смърт в сравнение с тези, които не са лекувани. Данните са недостатъчни, за да може да се направи пълна оценка на точния размер на този риск. Причината за повишения риск е неизвестна.

Лепонекс няма одобрени терапевтични показания за лечение на поведенчески нарушения, които са свързани с деменция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания за едновременно приложение

Лекарствата, за които е известно, че притежават значителен потенциал да потиснат функцията на костния мозък, не трябва да се използват заедно с Лепонекс (вж. точка 4.4).

Антипсихотичните лекарствени продукти с удължено освобождаване (които имат миелосупресивен потенциал) не трябва да се използват заедно с Лепонекс, тъй като не могат да се изчистят бързо от организма, в ситуации, при които това може да се наложи, напр. неутропения (вж. точка 4.4).

Не трябва да се употребява алкохол заедно с Лепонекс поради възможен потенциал за седиране.

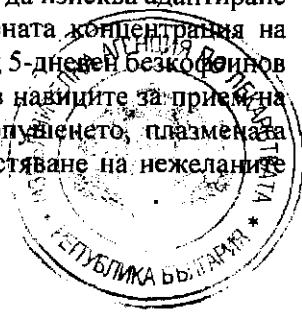
Предпазни мерки, включително промени в дозата

Лепонекс може да засили централните ефекти на лекарствата, потискащи ЦНС, като наркотици, антихистамини и бензодиазепини. Препоръчва се особено внимание, когато се започва лечение с Лепонекс при пациенти, получаващи бензодиазепин или друго психотропно лекарство. Тези пациенти може да имат повишен риск за циркулаторен колапс, който в редки случаи може да е тежък и да доведе до спиране на сърдечната дейност и/или дишането. Не е ясно дали може да се предотврати сърдечния или респираторен колапс чрез промяна на дозата.

Поради възможността за кумулиране на ефектите, особено важно е вниманието при едновременното приложение на лекарства, притежаващи антихолинергично, хипотензивно или потискащо дишането действие.

Благодарение на анти- α -адренергичните си свойства Лепонекс може да отслаби повишаващия артериалното налягане ефект на норепинефрин или на други лекарства с предимно α -адренергично действие и да антагонизира напълно пресорния ефект на епинефрин.

Съпътстващото приложение на лекарства, за които е известно, че инхибират активността на цитохром P450 изоензимите, може да повиши нивата на клозапин и да се наложи намаляване на дозата на клозапин, за да се предотвратят нежеланите реакции. Това е по-важно за инхибиторите на CYP 1A2 като кофеин (вж. по-долу), перазин и селективния инхибитор на обратното захващане на серотонина флувоксамин. Някои от останалите инхибитори на обратното захващане на серотонина като флуоксетин, пароксетин и в по-малка степен сертралин са инхибитори на CYP 2D6 и в резултат на това, са по-малко вероятни съществени фармакокинетични взаимодействия с клозапин. Подобно на това са малко вероятни фармакокинетични взаимодействия с инхибитори на CYP 3A4 като азолови антимикотици, циметидин, еритромицин и протеазни инхибитори, въпреки че такива се съобщават. Хормоналните контрацептиви (вкл. комбинации на естроген и прогестерон или само прогестерон) са CYP 1A2, CYP 3A4 и CYP 2C19 инхибитори. Поради това, започването или спирането на лечение с хормонални контрацептиви, може да изисква адаптиране на дозата според индивидуалните медицински нужди. Тъй като плазмената концентрация на клозапин се повишава от приема на кофеин и се понижава с почти 50% след 5-дневен безкофеинов период, могат да се наложат промени в дозата на клозапин при промяна в навиците за прием на кофеинсъдържащи течности. В случаи на внезапно спиране на тютюнопушенето, плазмената концентрация на клозапин може да се повиши и така да доведе до зачестяване на нежеланите реакции.



Съобщават се случаи на взаимодействие между циталопрам и клозапин, което може да повиши риска от нежелани реакции, свързани с клозапин. Естеството на това взаимодействие не е напълно изяснено.

Съвместното приложение с лекарства, за които е известно, че индуцират цитохром P450 изоензимите, може да понижи плазмените нива на клозапин и така да доведе до намалена ефикасност. Лекарствата, за които е известно, че индуцират активността на цитохром P450 изоензимите и за които има съобщения, че взаимодействат с клозапин, включват например карбамазепин (да не се използва заедно с клозапин, поради миелосупресивен потенциал), фенитоин и рифампицин. Известните индуктори на CYP1A2 като омепразол могат да доведат до понижени нива на клозапин. Възможността за понижена ефикасност на клозапин трябва да се има предвид, когато се използва в комбинация с тези лекарства.

Други

Съвместната употреба на литий или други ЦНС-активни лекарства може да повиши риска от развитие на малигнен невролептичен синдром (МНС).

Съобщават се случаи на редки, но тежки гърчове, включително начало на гърчове при пациенти без епилепсия, и отделни случаи на делир, когато Лепонекс е прилаган заедно с валпроева киселина. Тези ефекти вероятно са поради фармакодинамично взаимодействие, чийто механизъм не е изяснен.

Необходимо е внимание при пациенти, които получават съпътстващо лечение с други лекарства, които са инхибитори или индуктори на цитохром P450 изоензимите. Не са наблюдавани до този момент клинично значими взаимодействия с трициклични антидепресанти, фенотиазини и тип Ic антиаритмици, за които се знае, че се свързват с цитохром P450 2D6.

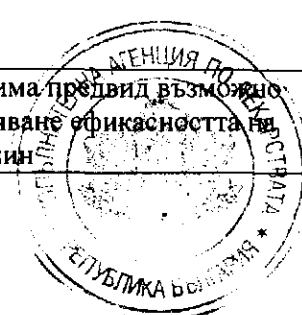
Както при други антипсихотици, трябва да се внимава, когато Лепонекс се предписва заедно с лекарства, за които е известно, че удължават QTc интервала или причиняват нарушаване на електролитния баланс.

На Таблица 1. по-долу са представени схематично считаните за най-важни лекарствени взаимодействия с Лепонекс (това не е подробен списък).

Таблица 2. Справка за най-честите лекарствени взаимодействия с Лепонекс

Лекарство	Взаимодействия	Коментари
Потискащи костния мозък лекарства (напр. карбамазепин, хлорамфеникол), сулфонамиди (напр. котримоксазол), пиразолонови аналгетици (напр. фенилбутазон), пенициламин, цитотоксични лекарства и дългодействащи инжекционни антипсихотици	Взаимодействат с повишаване на риска и/или тежестта на потискането на костния мозък.	Лепонекс не трябва да се използва заедно с други лекарства с известен потенциал да потискат функцията на костния мозък (вж. точка 4.3).
Бензодиазепини	Съвместната употреба може да повиши риска от циркулаторен колапс, което може да доведе до спиране на сърдечната дейност и/или дишането.	Въпреки че честотата е рядка, препоръчва се повишено внимание при употреба на тези лекарства заедно. Съобщенията подсказват, че е по-вероятно

		потискането на дишането и колапса да възникнат в началото на приложението на тази комбинация или когато Лепонекс се включи към установена схема с бензодиазепин.
Антихолинергични лекарства	Лепонекс потенцира действието на тези лекарства чрез адитивна антихолинергична активност.	Да се наблюдават пациентите за антихолинергични нежелани реакции, напр. констипация, особено при употреба с цел контрол на хиперсаливацията.
Антихипертензивни лекарства	Лепонекс може да потенцира хипотензивните ефекти на тези лекарства поради симпатикомиметичните му антагонистични ефекти	Препоръчва се повишено внимание, когато Лепонекс се използва съвместно с антихипертензивни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипотония, особено по време на периода на начално титриране на дозата
Алкохол, МАО-инхибитори, потискащи ЦНС лекарства, включително наркотични лекарства и бензодиазепини	Засилени централни ефекти. Адитивно потискане на ЦНС и интерференция с когнитивната и моторната функция, когато се използва в комбинация с тези лекарства	Препоръчва се повишено внимание, когато Лепонекс се използва съвместно с други ЦНС активни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможните адитивни седативни ефекти и да бъдат посъветвани да не шофират или работят с машини
Лекарства, свързващи се в голяма степен с белтъците (напр. варфарин и дигоксин)	Лепонекс може да причини повишение на плазмените концентрации на тези лекарства поради изместването им от плазмените белтъци	Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за възникване на нежелани реакции, свързани с тези лекарства, и дозите на свързващото се с белтъците лекарство да се променят, ако е необходимо
Фенитоин	Включването на фенитоин към терапевтичната схема с Лепонекс може да причини понижение на плазмените концентрации на клозапин	Ако трябва да се използва фенитоин, пациентът трябва да бъде внимателно проследяван за влошаване или възобновяване на психотичните симптоми
Литий	Съвместната употреба може да повиши риска от развитие на малигнен невролептичен синдром (МНС)	Да се наблюдава за признаци и симптоми на МНС
СУР1А2 индуциращи лекарства (напр. омепразол)	Едновременното приложение може да намали нивата на клозапин	Да се има предвид възможно намаляване на ефективността на клозапин



СУР1А2 инхибиращи лекарства, напр. флувоксамин, кафеин, ципрофлоксацин, перазин или хормонални контрацептиви (СУР1А2, СУР3А4, СУР2С19)	Едновременното приложение може да повиши нивата на клозапин	Възможно е увеличаване на нежеланите реакции. Препоръчва се също внимание при прекратяване на едновременното прилагане на СУР1А2 или СУР3А4 инхибиращи лекарствени продукти, поради възможно понижаване на нивата на клозапин. Ефектът на СУР2С19 инхибицията може да бъде минимален.
--	---	---

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Налице са ограничени клинични данни за приложение на Лепонекс при бременни. Проучвания при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Изисква се повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

При новородени, които са били изложени на действието на антипсихотични лекарства (вкл. Лепонекс) по време на третия триместър от бременността, съществува риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или симптоми на отнемане, които могат да варират по тежест и продължителност след раждането. Има съобщения за възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сънливост, дихателен дистрес или нарушение на храненето. Следователно, новородените трябва да бъдат наблюдавани внимателно.

Кърмене

Проучвания при животни предполагат, че клозапин се екскретира в кърмата и оказва влияние върху кърмачето. Затова майките, получаващи Лепонекс, не трябва да кърмят.

Фертилитет

Наличните ограничени данни относно влиянието на клозапин върху фертилитета при хора са неубедителни. При мъжки и женски плъхове клозапин не повлиява фертилитета, когато се прилага до 40 mg/kg, което съответства на еквивалентна доза при хора от 6,4 mg/kg или приблизително една трета от максимално допустимата доза при възрастни хора.

Жени в детеродна възраст

Възможно е възвръщане на редовната менструация в резултат на преминаване от лечение с други антипсихотици към Лепонекс. Затова трябва да се осигурят адекватни мерки за контрацепция при жени в детеродна възраст.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради способността на Лепонекс да предизвиква седиране и да понижава гърчовия праг, трябва да се избягват дейности като шофиране и работа с машини, особено в началните седмици от лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

В по-голямата си част, профилът на нежеланите събития на клозапин е предсказуем като се изхожда от фармакологичните му свойства. Важно изключение е тенденцията да предизвиква



агранулоцитоза (вж. точка 4.4). Поради този риск употребата му е ограничена до резистентна към лечението шизофрения и психоза, възникващи по време на болестта на Паркинсон, в случаите, когато стандартното лечение е неуспешно. Докато мониторирането на кръвта е съществена част от грижите за пациентите, лекувани с клозапин, лекарят трябва да е запознат с други редки, но сериозни нежелани реакции, които могат да бъдат диагностицирани в ранните стадии само чрез внимателно наблюдение и разпитване на пациента, за да се предотврати заболяемостта и смъртност.

Най-сериозните нежелани реакции при клозапин са агранулоцитоза, гърчове, сърдечно-съдови ефекти и повишена температура (вж. точка 4.4). Най-честите странични ефекти са сънливост/седация, замаяност, тахикардия, констипация и хиперсаливация.

Данните от клинични изпитвания показват, че променлива част от пациентите лекувани с клозапин (от 7,1 до 15,6 %), са прекъснали участието си в клиничните изпитвания поради нежелано събитие, като са включени само тези, които логично могат да се свържат с клозапин. По-честите събития смятани за причина за прекъсване участието в изпитванията са били левкопения, сънливост, замаяност (изключвайки вертиго) и психотично разстройство.

Кръв и лимфна система

Развитието на гранулоцитопения и агранулоцитоза е риск, свързан с лечението с Лепонекс. Въпреки че като цяло са обратими при преустановяване на лечението, агранулоцитозата може да доведе до сепсис и това да се окаже фатално. Тъй като е необходимо незабавно прекратяване на лечението, за да се предотврати развитието на животозастрашаваща агранулоцитоза, мониторирането на броя на левкоцитите е задължително (вж. точка 4.4). Таблица 3 по-долу обобщава прогнозираната честота на агранулоцитоза за всеки период на лечение с Лепонекс.

Таблица 3: Прогнозирана честота на агранулоцитоза¹

Период на лечение	Честота на агранулоцитоза за 100 000 човеко-седмици на наблюдение ²
Седмици 0-18	32,0
Седмици 19-52	2,3
Седмица 53 или повече	1,8

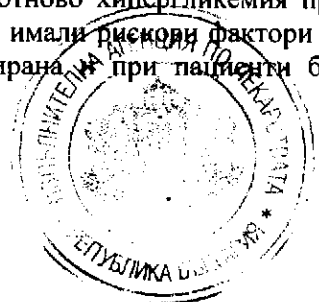
¹ От Регистъра за доживотен опит на службата за мониторинг на пациентите на Клозарил в Обединеното кралство, за периода 1989 - 2001.

² Човеко-времето е сумата от отделни единици от времето, през които пациентите включени в регистъра са били на лечение с Лепонекс, преди да са имали агранулоцитоза. Например, 100 000 човеко-седмици могат да бъдат наблюдавани при 1 000 пациенти, които са били в регистъра за 100 седмици ($100 \times 1\,000 = 100\,000$), или при 200 пациенти, които са били в регистъра в продължение на 500 седмици ($200 \times 500 = 100\,000$) преди да са имали агранулоцитоза.

Кумулативната честота на агранулоцитоза в Регистъра за доживотен опит на службата за мониторинг на пациентите на Клозарил в Обединеното кралство (0 – 11,6 години между 1989 и 2001 г.) е 0,78%. По-голямата част от случаите (приблизително 70%) се появяват през първите 18 седмици от лечението.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нарушен глюкозен толеранс и/или развитие или обостряне на захарен диабет са докладвани рядко по време на лечението с клозапин. В много редки случаи се съобщава за тежка хипергликемия, понякога водеща до кетоацидоза/хиперосмоларна кома, при пациенти лекувани с Лепонекс без анамнеза за хипергликемия. Нивата на глюкоза се нормализират при повечето пациенти след прекъсване на лечението с Лепонекс и в някои случаи се появява отново хипергликемия при повторно започване на лечението. Въпреки че повечето пациенти са имали рискови фактори за неинсулинозависим захарен диабет, хипергликемията е документирана и при пациенти без известни рискови фактори (вж. точка 4.4).



Нарушения на нервната система

Наблюдаваните много чести нежелани реакции включват сънливост/седиране и замайване.

Леропех може да причини промени в ЕЕГ, включително появата на комплекси от пикове и вълни. Той понижава прага на припадъците по дозо-зависим начин и може да предизвика миоклонични гърчове или генерализирани гърчове. Тези симптоми са по-вероятни при по-бързо увеличаване на дозата и при пациенти с предшестваща епилепсия. В такива случаи дозата трябва да се намали и, ако е необходимо, да започне антиконвулсивно лечение. Карбамазепин трябва да се избягва поради възможността му да потиска функцията на костния мозък, а при други антиконвулсанти трябва да се има предвид възможността за фармакокинетично взаимодействие. В редки случаи пациентите, лекувани с Леропех, могат да получат делириум.

Много рядко се съобщава за тардивна дискинезия при пациенти на Лепонекс, които са лекувани с други антипсихотични лекарства. Пациентите, при които се е развивала тардивна дискинезия с други антипсихотици, са се подобрили при лечение с Лепонекс.

Сърдечни нарушения

Може да възникне тахикардия и ортостатична хипотония със или без синкоп, особено в първите седмици на лечението. Честотата и тежестта на хипотонията се повлияват от степента и големината на титриране на дозата. При лечението с Лепонекс се съобщава за циркулаторен колапс в резултат на силно изразена хипотония, най-вече свързана с агресивно титриране, с възможни сериозни последствия от сърдечен или белодробен арест.

При малък брой пациенти лекувани с Лепонекс се проявяват ЕКГ промени, подобни на наблюдаваните при други антипсихотици, включително депресия на S-T сегмента и намаляване или обръщане на T вълни, които се нормализират след преустановяване на лечението с Лепонекс. Клиничното значение на тези промени е неясно. Тези аномалии обаче са наблюдавани при пациенти с миокардит, поради което трябва да се има предвид.

Съобщени са изолирани случаи на сърдечни аритмии, перикардит/перикарден излив и миокардит, някои от които са били фатални. Повечето от случаите на миокардит са настъпили през първите 2 месеца от началото на лечението с Лепонекс. Кардиомиопатия обикновено се проявява по-късно в хода на лечението.

Еозинофилия е докладвана съвместно с някои случаи на миокардит (приблизително 14%) и перикардит/перикарден излив; не е известно обаче, дали еозинофилията е надежден предсказващ фактор на кардит.

Признаците и симптомите на миокардит или кардиомиопатия включват персистираща тахикардия в покой, палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, които имитират миокарден инфаркт. Другите симптоми, които могат да са налични в допълнение към горното, включват грипopodobни симптоми.

Внезапни, необясними смъртни случаи са наблюдавани при психиатрични пациенти, които получават конвенционални антипсихотични лекарства, но също така и при нелекувани психиатрични пациенти. Такива смъртни случаи са докладвани много рядко при пациенти, получаващи Лепонекс.

Съдови нарушения

Съобщавани са редки случаи на тромбоемболизъм.

Дихателната система

Потискане на дишането или спиране настъпва много рядко, със или без циркулаторен колапс (вж. точки 4.4 и 4.5).



Стомашно-чревна система

Запек и хиперсаливация са наблюдавани много често, а гадене и повръщане - често. Много рядко може да се появи илеус (вж. точка 4.4). Рядко лечението с Лепонекс може да бъде свързано с дисфагия. Аспирация на погълната храна може да настъпи при пациенти с дисфагия или вследствие на остро предозиране.

Хепатобилиарни нарушения

Преходно, безсимптомно повишаване на чернодробните ензими и рядко хепатит и холестатична жълтеница може да се появят. Много рядко се съобщава за фулминантна чернодробна некроза. Ако се развие жълтеница, лечението с Лепонекс трябва да се преустанови (вж. точка 4.4). В редки случаи е докладван остър панкреатит.

Нарушения на бъбреците

Има съобщения за изолирани случаи на остър интерстициален нефрит във връзка с лечението с Лепонекс.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки съобщения за приапизъм са получавани.

Общи нарушения

Съобщавани са случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС) при пациенти, лекувани с Лепонекс самостоятелно или в комбинация с литий или други ЦНС-активни лекарствени продукти.

Докладвани са остри реакции на отнемане (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции:

Таблицата по-долу (Таблица 4) обобщава нежеланите реакции, натрупани от докладите, направени спонтанно и по време на клинични проучвания.

Таблица 4: Честотата на възникване на нежелана лекарствена реакция, оценена от спонтанни съобщения и клинични изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции са подредени според честотата, като е използвана 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 ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации		
	С неизвестна честота	Сепсис*
Нарушения на кръвта и лимфната система		
	Чести	Левкопения/понижен брой левкоцити/неутропения, еозинофилия, левкоцитоза
	Нечести	Агранулоцитоза
	Редки	Анемия
	Много редки	Тромбоцитопения, тромбоцитемия
Нарушения на имунната система		
	С неизвестна честота:	Ангиедема*, левкоцитокластичен васкулит*, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
Нарушения на ендокринната система		
	С неизвестна честота:	Псевдофеохромоцитом*

Нарушения на метаболизма и храненето		
Чести:	Надаване на тегло	
Редки:	Захарен диабет, нарушен глюкозен толеранс, затлъстяване*	
Много редки:	Хиперосмоларна кома, кетоацидоза, тежка хипергликемия, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия	
Психични нарушения		
Чести:	Дизартрия	
Нечести:	Дисфемия	
Редки:	Състояние на възбуда, неспокойство	
Нарушения на нервната система		
Много чести:	Сънливост/седиране, замаяност	
Чести:	Припадъци/гърчове/миоклонуси, екстрапирамидни симптоми, акатизия, тремор, ригидност, главоболие	
Нечести:	Малигнен невролептичен синдром	
Редки:	Обърканост, делир	
Много редки:	Тардивна дискинезия, obsесивно-компулсивни симптоми	
С неизвестна честота:	Холинергичен синдром (след внезапно прекъсване на терапията)*, ЕЕГ промени*, плевротонус*, синдром на неспокойните крака*	
Нарушения на очите		
Чести:	Замъглено виждане	
Сърдечни нарушения		
Много чести:	Тахикардия	
Чести:	ЕКГ промени	
Редки:	Циркулаторен колапс, аритмии, миокардит, перикардит/перикарден излив	
Много редки:	Кардиомиопатия, сърдечен арест	
С неизвестна честота:	Миокарден инфаркт* ^{***} , миокардит* ^{***} , гръдна болка/ангина пекторис*, предсърдно мъждене*, палпитации*, недостатъчност на митрална клапа асоциирана с кардиомиопатия, която е свързана с клозапин*	
Съдови нарушения		
Чести:	Синкоп, постурална хипотония, хипертония	
Редки:	Тромбоемболизъм	
С неизвестна честота:	Хипотония*, венозен тромбоемболизъм	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Редки:	Аспирация на приетата храна, пневмония и инфекция на долните дихателни пътища, които могат да бъдат фатални, синдром на сънна апнея*	
Много редки:	Потискане/спиране на дишането	
С неизвестна честота:	Плеврален излив*, назална конгестия*	
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести:	Запек, хиперсаливация	
Чести:	Гадене, повръщане, сухота в устата	
Редки:	Дисфагия	
Много редки:	Чревна обструкция/паралитичен илеус/фекална обструкция, уголемяване на паротидната жлеза	

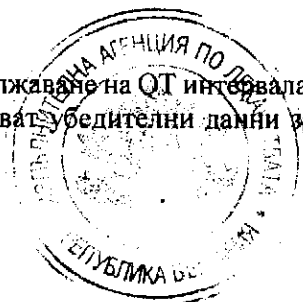


	С неизвестна честота:	Мегаколон***, чревен инфаркт/исхемия***, чревна некроза***, чревна улцерация*** и чревна перфорация***, диария*, коремен дискомфорт/киселини/диспепсия*, колит*
Хепатобилиарни нарушения		
	Чести:	Повишени чернодробни ензими
	Редки:	Панкреатит, хепатит, холестатична жълтеница
	Много редки:	Фулминантна чернодробна некроза
	С неизвестна честота:	Чернодробна стеатоза*, чернодробна некроза*, хепатотоксичност*, чернодробна фиброза*, чернодробна цироза, чернодробни нарушения, включително такива чернодробни събития, които водят до животозастрашаващи последствия като чернодробно увреждане (чернодробно, холестатично и смесено), чернодробна недостатъчност, която може да бъде фатална и чернодробна трансплантация*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
	Много редки:	Кожни реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	С неизвестна честота:	Рабдомиолиза*, мускулна слабост*, мускулни спазми*, мускулна болка*, системен лупус еритематозус*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		
	Чести:	Ретенция на урина, инконтиненция на урина
	Много редки:	Тубулоинтерстициален нефрит
	С неизвестна честота:	Бъбречна недостатъчност*, нощно напикаване*
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период		
	С неизвестна честота:	Синдром на отнемане на лекарството при новородени (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		
	Много редки:	Приапизъм
	С неизвестна честота:	Ретроградна еякулация*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Чести	Доброкачествена хипертермия, нарушено потоотделяне/регулация на температурата, повишена температура, умора,
	Много редки	Внезапна необяснима смърт
	С неизвестна честота:	Полисерозит*
Изследвания		
	Редки	Повишена СРК
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
	Нечести:	Падания (свързани с предизвикани от клозапин пристъпи, сънливост, постурална хипотония, двигателна и сензорна нестабилност)*

* Нежеланите лекарствени реакции, получени от постмаркетинговия опит чрез спонтанни съобщения на случаи и литературни случаи.

** Тези нежелани лекарствени реакции понякога са били фатални.

Наблюдавани са много редки случаи на вентрикуларна тахикардия и удължаване на QT интервала, които може да бъдат свързани с *Torsades De Pointes*, въпреки че липсват убедителни данни за причинно-следствена връзка с употребата на този лекарствен продукт.



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София; Тел.: +359 2 8903417; уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случаите на остро преднамерено или случайно предозиране на Лепонекс, за които има информация за изхода, смъртността към момента е около 12%. Повечето от фаталните случаи са свързани със сърдечна недостатъчност или пневмония поради аспирация и се развиват при дози над 2 000 mg. Има съобщения за пациенти, които се възстановяват от предозиране с над 10 000 mg. При малък брой възрастни индивиди обаче, особено тези, които преди това не са получавали Лепонекс, приемът на дози от 400 mg води до животозастрашаващи коматозни състояния и в един случай, до смърт. При малки деца приемът на 50 до 200 mg води до дълбоко седиране или кома, която не е летална.

Признаци и симптоми

Сънливост, летаргия, арефлексия, кома, обърканост, халюцинации, ажитираност, делир, екстрапирамидни симптоми, хиперрефлексия, гърчове; хиперсаливация, мидриаза, замъглено виждане, термолабилност; хипотония, колапс, тахикардия, сърдечни аритмии; аспирационна пневмония, диспнея, потискане на дишането или дихателна недостатъчност

Лечение

Няма специфични антидоти за Лепонекс.

Стомашна промивка и/или приложение на активен въглен в първите 6 часа след поглъщането на лекарството. Малко е вероятно перитонеална диализа и хемодиализа да се окажат ефективни. Симптоматично лечение под непрекъснат сърдечен мониторинг, следене на дишането, контрол на електролитите и киселинно-алкалното равновесие. Трябва да се избягва употребата на адреналин при лечението на хипотонията поради възможността за “обратен адреналинов” ефект.

Необходимо е непрекъснато медицинско наблюдение в продължение на поне 5 дни поради възможността за забавени реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

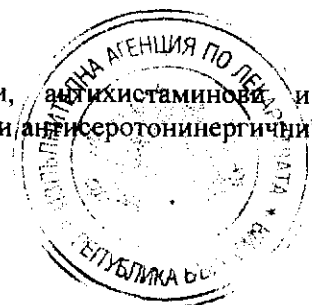
Фармакотерапевтична група: Антипсихотици; Диазепини, оксазепини и тиазепини, АТС код: N05A H02.

Механизъм на действие

За Лепонекс като антипсихотично средство е доказано, че се различава от класическите антипсихотици. При фармакологични експерименти веществото не предизвиква катаlepsия или инхибиране на индуцираното от апоморфин или амфетамин стереотипно поведение. То има само слабо блокиращо действие на допаминовите рецептори D₁, D₂, D₃ и D₅, но показва висок афинитет към D₄ рецептора.

Фармакодинамични ефекти

Лепонекс има мощни анти-алфа-адренергични, антихолинергични, антихистаминови и инхибиращи възбудната реакция ефекти. Доказано е, че той притежава и антисеротонинергични свойства.



Клинична ефикасност и безопасност

В клинични условия Лепонекс предизвиква бързо и значимо седиране и оказва антипсихотични ефекти при шизофренно болни с резистентност към друго лекарствено лечение. В такива случаи е доказано, че Лепонекс е ефективен при облекчаване както на позитивните, така и на негативните шизофренни симптоми, основно в краткосрочни изпитвания. В отворено клинично изпитване, проведено при 319 резистентни пациенти, лекувани в продължение на 12 месеца, е наблюдавано клинично значимо подобрене при 37% от пациентите в рамките на първата седмица от лечението и при допълнителни 44% до края на 12 месеца. Подобренето се определя като около 20% понижение спрямо изходното ниво в *Brief Psychiatric Rating Scale Score*. В допълнение, е описано подобрене в някои аспекти на когнитивната дисфункция.

В сравнение с класическите антипсихотици, Лепонекс предизвиква по-малко големи екстрапирамидни реакции като остра дистонии, наподобяващи на паркинсон странични ефекти и акатизия. За разлика от класическите антипсихотици, Лепонекс води до леко или не води до повишение на пролактина, като по този начин се избягват нежелани реакции като гинекомастия, аменорея, галакторея и импотентност.

Потенциално сериозни нежелани реакции, причинени от лечението с Лепонекс, са гранулоцитопенията и агранулоцитозата, които се проявяват очаквана честота 3% и 0,7%, съответно. Предвид този риск, употребата на Лепонекс трябва да се ограничи до пациенти, които са резистентни на лечение или пациенти с психоза при болестта на Паркинсон, когато други стратегии на лечение не са успели (вж. точка 4.1) и при които могат да се извършват редовни хематологични изследвания (вж. точки 4.4 и 4.8).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на перорално приложения Лепонекс е 90 до 95%; нито скоростта, нито степента на абсорбцията се влияе от храната.

Лепонекс е подложен на умерено метаболизъм при първо преминаване, което води до абсолютна бионаличност от 50 до 60%.

Разпределение

При равновесни условия, ако се дава два пъти на ден, пиковите нива в кръвта се откриват средно след 2,1 часа (обхват: 0,4 до 4,2 часа), а обемът на разпределение е 1,6 l/kg. Лепонекс се свързва в приблизително 95% с плазмените белтъци.

Биотрансформация/метаболизъм

Лепонекс се метаболизира почти напълно преди да се екскретира от CYP1A2 и CYP3A4, и до известна степен от CYP2C19 и CYP2D6. От главните метаболити единствено за диметилото производно е доказано, че е активно. Фармакологичните му действия наподобяват тези на клозапин, но са значително по-слаби и кратки по продължителност.

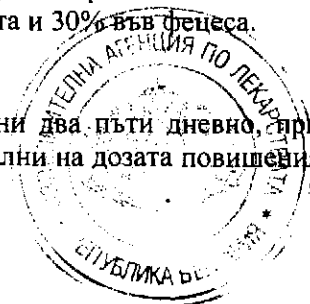
Елиминиране

Елиминирането му е двуфазово, със среден терминален полуживот от 12 часа (обхват: 6 до 26 часа). След единични дози от 75 mg, средният терминален полуживот е 7,9 часа; той се повишава до 14,2 часа, когато се достигат условия на равновесно състояние чрез прилагане на дневни дози от 75 mg в продължение на най-малко 7 дни.

Откриват се само следи от непромененото лекарство в урината и фецеса, като приблизително 50% от приложената доза се екскретира под формата на метаболити в урината и 30% във фецеса.

Линейност/нелинейност

Повишаването на дозировките от 37,5 mg до 75 mg и 150 mg, давани два пъти дневно, при равновесно състояние е установено, че водят до линейни, пропорционални на дозата повишения



на площта под кривата на плазмените концентрации във времето (AUC) и на пиковите и минималните плазмени концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, (относно репродуктивната токсичност, вж. точка 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон К30
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Талк.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетки от 25 mg и 100 mg.

Опаковки с блистери от PVC/PVDC/Aluminium или PVC/PE/PVDC/Aluminium, съдържащи 50 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика Офиси“
Бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лепонекс 25 mg таблетки: 20010676
Лепонекс 100 mg таблетки: 20010677

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 1975 г.
Дата на последно подновяване: 11 август 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

август 2019

