

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

Лепонекс може да причини агранулоцитоза. Употребата му трябва да се ограничи до пациенти:

- с шизофрения, които не се повлияват от или имат непоносимост към лечение с антипсихотични лекарства
- или с психоза при болест на Parkinson, когато други стратегии за лечение са неуспешни (вж. точка 4.1).
- които първоначално имат нормални стойности на неутрофилите (абсолютен брой на неутрофилите; ANC)  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) в общата популация и  $\geq 1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) при пациенти с потвърдена доброкачествена етническа неутропения (BEN), и
- при които може да се определя редовно абсолютният брой на неутрофилите (ANC), както следва: всяка седмица през първите 18 седмици на терапията, след това ежемесечно през следващите 34 седмици (т.е. до приключване на първата година от лечението). След 12 месеца, ако през първата година в анамнезата не е имало неутропения, наблюдението на ANC трябва да се намали до веднъж на всеки 12 седмици. След 24 месеца ANC следва да се изследва веднъж годишно, при условие че в анамнезата не е имало неутропения през предходните две години. Ако по време на лечението е възникнала лека неутропения, която впоследствие е била стабилизирана и/или е отзвучала, ANC трябва да се наблюдава ежемесечно по време на лечението. Ако се появят признаци или симптоми на инфекция (напр. повишена температура, възпалено гърло, язви в устата/гърлото), трябва да се направи незабавно определяне на ANC. При по-възрастни пациенти след добавяне на валпроева киселина към лечението с клозапин, особено в началния период на лечението, трябва да се обмисли допълнително изследване на ANC (вж. точки 4.4 и 4.5).

Предписващите лекари трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност. При всяка консултация на пациента, приемащ Лепонекс, трябва да му се напомни да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне да се развива някакъв вид инфекция. Особено внимание трябва да се обърне на грипоподобни оплаквания, например висока температура или възпалено гърло, както и на други признаци на инфекция, които може да са показателни за неутропения.

Лепонекс трябва да се отпуска под строг медицински надзор в съответствие с официалните препоръки.

#### 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, гърдна 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 клоzapин-индуциран миокардит или кардиомиопатия не трябва повече да бъдат лекувани с клоzapин (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

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Таблетка от 100 mg: Всяка таблетка съдържа 100 mg клоzapин (*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 подобрение, 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 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  $ANC \geq 1\ 500/mm^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) в рамките на стандартизираните нормални граници.

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, дадени 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.

#### *Стиране на терапията*



В случай на планирано спиране на терапията с Лепонекс, се препоръчва постепенно понижение 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 пърия 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), но 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

#### Тежки кожни нежелани реакции (SCAR)

Има съобщения за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) във връзка с клозапин, която може да бъде животозастрашаваща или летална (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на DRESS и да бъдат проследявани внимателно.

При поява на признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приемът на клозапин трябва незабавно да спре и да се обмисли алтернативно лечение (според необходимостта).

Ако при употребата на клозапин пациентът е развил DRESS, лечението с клозапин при този пациент никога не трябва да се подновява.

#### Агранулоцитоза

Лепонекс може да причини агранулоцитоза. Заболеваемостта от агранулоцитозата и смъртността при тези, които развиват агранулоцитоза, са намалели значително след въвеждането на наблюдение на ANC. Поради това следните предпазни мерки са задължителни и следва да се



прилагат в съответствие с официалните препоръки. Поради рисковете, свързани с Лепонекс, употребата му е ограничена до пациенти, при които е показана терапията, както е посочено в точка 4.1 (Терапевтични показания), и:

- пациенти, които първоначално имат нормални стойности на неутрофилите (абсолютен брой на неутрофилите; ANC)  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) в общата популация и  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) при пациенти с потвърдена доброкачествена етническа неутропения (BEN), и
- при които редовното определяне на ANC може да се извършва всяка седмица през първите 18 седмици и след това веднъж месечно през следващите 34 седмици. След 12 месеца, при условие че през тази първа година в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва на всеки 12 седмици. След 24 месеца, ако през предходните две години в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва само веднъж годишно. Ако по време на лечението е възникнала лека неутропения, която впоследствие е била стабилизирана и/или е отзвучала, ANC трябва да се изследва веднъж месечно по време на лечението.

Преди започване на лечението с клозапин пациентите трябва да преминат кръвно изследване (вж. "агранулоцитоза") и анамнеза и физическо изследване.

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.

Предписващите лекари трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност.

Преди започване на лечението лекарите трябва да гарантират, доколкото им е известно, че пациентът не е претърпял преди това нежелана хематологична реакция към клозапин, която да налага неговото прекратяване. Рецептите не трябва да се дават за периоди, по-дълги от интервала между две изследвания на кръвната картина.

Незабавното прекратяване на Лепонекс е задължително, ако ANC е по-малък от  $1\ 000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) в който и да е момент от лечението с Лепонекс.

Пациентите, при които Лепонекс е преустановен в резултат на ниска стойност на ANC, не трябва да бъдат повторно изложени на Лепонекс.

При всяка консултация на пациент, приемащ Лепонекс, трябва му се напомни да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне да се развива някакъв вид инфекция. Особено внимание трябва да се обърне на грипоподобни оплаквания, например висока температура или възпалено гърло, както и на други признаци на инфекция, които може да са показателни за неутропения. Пациентите и лицата, полагащи грижа за тях, трябва да бъдат информирани, че в случай на поява на някой от тези симптоми незабавно трябва да се извърши преброяване на кръвните клетки. Предписващите лекари се насърчават да водят регистър на всички кръвни резултати на пациентите и да предприемат всички необходими мерки, за да предотвратят случайно възобновяване на приема на лекарството в бъдеще.

Пациенти с анамнеза за първични заболявания на костния мозък могат да бъдат лекувани само ако ползата превишава риска. Те следва да бъдат внимателно прегледани от хематолог преди началото на лечението с Лепонекс.

На пациентите с доброкачествена етническа неутропения (benign ethnic neutropenia (BEN) трябва да се обърне специално внимание и те могат да започнат Лепонекс със съгласието на хематолог (вж. раздел „Пациенти с доброкачествена етническа неутропения (BEN)“).



### Проследяване на ANC

Диференциална кръвна картина трябва да се изследва в рамките на 10 дни преди започване на лечение с Лепонекс, за да се гарантира, че лекарството ще се прилага само при пациенти с ANC  $\geq 1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ). След началото на лечението с Лепонекс ANC трябва да се проследява всяка седмица през първите 18 седмици и след това веднъж месечно през следващите 34 седмици. След 12 месеца, при условие че през тази първа година в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва на всеки 12 седмици. След 24 месеца, ако през предходните две години в анамнезата не е имало неутропения, ANC трябва да се изследва само веднъж годишно. Ако по време на лечението е възникнала лека неутропения, която впоследствие е била стабилизирана и/или е отзвучала, ANC трябва да се изследва ежемесечно по време на лечението.

Наблюдението трябва да продължи по време на лечението както е съобщено преди, и в продължение на 4 седмици след пълното преустановяване на Лепонекс или до настъпване на хематологично възстановяване (вижте по-долу нисък ANC). При всяка консултация на пациента трябва да се напомня незабавно да се свърже с лекуващия лекар, ако се развие някакъв вид инфекция, повишена температура, възпалено гърло или други грипоподобни симптоми.

Ако се появят симптоми или признаци на инфекция, незабавно трябва да се направи диференциална кръвна картина.

### Ниски стойности на ANC

Ако по време на лечението с Лепонекс ANC спадне между  $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) и  $1\,000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), хематологичните оценки трябва да се извършват май-малко два пъти седмично, докато ANC на пациента се стабилизира в диапазона  $1\,000$ - $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,0$ - $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), съответно, или повече. След стабилизиране и/или отзвучаване, ANC трябва да се изследва ежемесечно по време на лечението.

Незабавното прекратяване на лечението с Лепонекс е задължително, ако ANC е по-нисък от  $1\,000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) по време на лечението с Лепонекс.

След това трябва ежедневно да се прави диференциална кръвна картина и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за грипоподобни симптоми или на други симптоми, предполагащи инфекция. Препоръчва се потвърждаване на хематологичните стойности чрез извършване на две изследвания на кръвната картина в два последователни дни; Лепонекс обаче трябва да се прекрати след първата кръвна картина.

След прекратяване на употребата на Лепонекс се изисква хематологична оценка, докато не настъпи хематологично възстановяване.

**Таблица 1.** Действия, които трябва да се предприемат във връзка с приложението на Лепонекс в зависимост от стойностите на ANC за общата популация

Брой на кръвните клетки ANC/mm <sup>3</sup> (/l)	Необходимо действие
$\geq 1\,500$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ )	Продължаване на лечението с Лепонекс
1 000-1 500 ( $1,0 \times 10^9$ - $1,5 \times 10^9$ )	Продължете лечението с Лепонекс, вземайте кръвни проби два пъти седмично, докато броят на кръвните клетки се стабилизира или увеличи, а след това ежемесечно след стабилизиране и/или отзвучаване.
$< 1\,000$ ( $< 1,0 \times 10^9$ )	Незабавно спрете лечението с Лепонекс, вземайте кръвни проби ежедневно до отзвучаване на хематологичното отклонение, следете за инфекция. Не подновявайте прилагането на лечението на пациента.



Ако Лепонекс е изтеглен и ANC спадне под  $1\,000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), лечението на това заболяване трябва да се насочва от опитен хематолог.

Пациенти с доброкачествена етническа неутропения (Benign Ethnic Neutropenia, BEN)

При пациенти с потвърдена BEN коригираният праг на ANC за започване или продължаване на клозапин е  $\text{ANC} \geq 1\,000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Ако ANC е между  $500$  и  $999/\text{mm}^3$  ( $0,5$ – $0,9 \times 10^9/\text{l}$ ), наблюдението трябва да се извършва два пъти седмично. Клозапинът следва да бъде преустановен, ако ANC спадне под  $500/\text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ).

**Таблица 2.** Действия, които трябва да се предприемат във връзка с приложението на Лепонекс, в зависимост от стойностите на ANC при пациенти с BEN

ANC/mm <sup>3</sup> (l)	Необходимо действие
$\geq 1\,000$ ( $\geq 1,0 \times 10^9$ )	Продължаване на лечението с Лепонекс
500-999 ( $0,5 \times 10^9$ - $0,9 \times 10^9$ )	Продължете лечението с Лепонекс, вземайте кръвни проби два пъти седмично, докато броят на кръвните клетки се стабилизира или увеличи, а след това ежеседмично след стабилизиране и/или отзвучаване.
$< 500$ ( $< 0,5 \times 10^9$ )	Незабавно спрете лечението с Лепонекс, вземайте кръвни проби ежедневно до отзвучаване на хематологичното отклонение, следете за инфекция. Не подновявайте лечението на пациента.

Прекратяване на лечението поради хематологични причини

Пациентите, при които Лепонекс е преустановен в резултат на дефицит ANC (вижте по-горе), не трябва да бъдат повторно излагани на Лепонекс.

Предписващите лекари се насърчават да водят регистър на всички кръвни резултати на пациентите и да предприемат всички необходими мерки, за да предотвратят случайното възобновяване на приема на лекарството. В случай на пълно прекратяване на лечението, пациентите трябва да бъдат проследявани ежеседмично в продължение на 4 седмици.

Прекратяване на лечението поради други причини

При пациентите, които са били на Лепонекс повече от две години без да имат анамнеза за неутропения и чието лечение е прекъснато поради причини, различни от неутропения, не е необходимо да се възобновява седмичният график за проследяване, а този, използван преди прекъсването, независимо от продължителността на прекъсването (т.е. годишните контроли). В случай на пълно прекратяване на лечението не е необходимо тези пациенти да бъдат проследявани ежеседмично в продължение на 4 седмици.

При пациенти, които са били на Лепонекс между 18 седмици и 2 години или повече от 2 години с анамнеза за лека неутропения, която не е довела до прекъсване на лечението, или при пациенти, чието лечение е било прекъснато за повече от 3 дни, но не по-малко от 4 седмици, ANC се проследява всяка седмица в продължение на допълнителни 6 седмици. Ако не настъпи хематологично отклонение, наблюдението на интервали, които не надвишават 4 седмици, може да бъде възобновено. Ако лечението с Лепонекс е прекъснато в продължение на 4 седмици или повече, се изисква седмично наблюдение за следващите 18 седмици на лечение и дозата трябва да бъде повторно титрирана (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение). В случай на пълно прекратяване на лечението тези пациенти трябва да се наблюдават ежеседмично в продължение на 4 седмици.

В таблица 3 по-долу е обобщено проследяването на ANC след прекъсване на Лепонекс



**Таблица 3.** Проследяване на ANC при възобновяване на клозапин след прекъсване на лечението по други причини (нехематологични)

Продължителност на лечението преди прекъсване	Епизоди на неутропения преди прекъсване	Продължителност на прекъсването	Препоръчително изследване на ANC
≥ две години	Не	Без значение	Схема, използвана преди прекъсването (т.е. годишно проследяване).
≥ две години	Да	3 дни до <4 седмици	Всяка седмица в продължение на 6 седмици. След този период, ако не настъпи хематологично отклонение, изследвайте на интервали, които не надвишават 4 седмици.
> 18 седмици - две години	Да/Не	3 дни до <4 седмици	
≥ две години	Да	≥4 седмици	Всяка седмица за следващите 18 седмици на лечение, след това ежемесечно, като дозата трябва да се титрира отново.
> 18 седмици - две години	Да/Не	≥4 седмици	

#### Други предпазни мерки

Това лекарство съдържа лактоза монохидрат.

Пациентите с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Ларр 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  $3\ 000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Терапията трябва да се възобнови единствено след като броят на еозинофилите спадне под  $1\ 000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

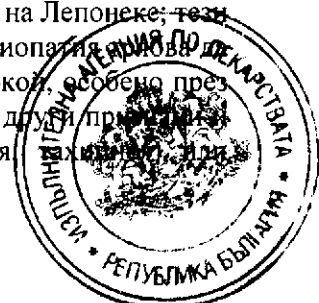
#### Тромбоцитопения

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 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 симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея).



симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт. Други възможни симптоми, освен горепосочените, които могат да се проявят включват грипopodobните симптоми. Ако се подозира 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 фамилна анамнеза 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 тромбоемболизъм (VTE) при прием на антипсихотични лекарства. Тъй като пациентите, които се лекуват с антипсихотици, често имат придобити рискови фактори за VTE, всички възможни рискови фактори за VTE 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 реакция 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 иреверна обструкция, заклещване на червата, паралитичен илеус, апендицит, мегаколон и иреверен инфаркт/исхемия** (вж. точка 4.8). Рядко тези случаи са били фатални. Необходими са внимателни грижи при пациентите, които получават съпътстващи лекарства, за които



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 при пациентите може да се наблюдава преходно повишаване на температурата над 38°C, като пиковата честота е в рамките на първите 3 седмици от лечението. Тази повишена температура като цяло е доброкачествена. Понякога това може да е свързано с увеличение или намаляване на ANC. Пациентите с повишена температура трябва да бъдат внимателно оценени, за да се изключи възможността за съпътстваща инфекция или развиване на агранулоцитоза. При наличие на висока температура трябва да се вземе предвид възможността за злокачествен невролептичен синдром (NMS). Ако диагнозата NMS бъде потвърдена, приемът на Лепонекс следва незабавно да се преустанови и да се приложат подходящи медицински мерки.

#### 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 данните 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 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.

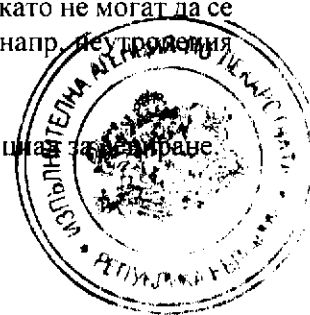
#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### Противопоказания за едновременно приложение

Лекарствата, за които е известно, че притежават значителен потенциал да подтиснат 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. деутропия (вж. точка 4.4).

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



#### 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- $\alpha$ -адренергичните си свойства Лепонекс може да отслаби повишаващия артериалното налягане ефект на норепинефрин или на други лекарства с предимно  $\alpha$ -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 навичките 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).

Налице са съобщения за редки, но сериозни пристъпи, включително поява на припадъци при пациенти, които не са епилептични, и изолирани случаи на делириум, при които Лепонекс е прилаган едновременно с валпроева киселина. Тези ефекти вероятно представляват фармакодинамично взаимодействие, чийто механизъм не е определен.



Съпътстващото лечение на клозапин и валпроева киселина може да увеличи риска от неутропения и миокардит, предизвикан от клозапин. Ако е необходима съпътстваща употреба на клозапин с валпроева киселина, наложително е да има внимателно наблюдение.

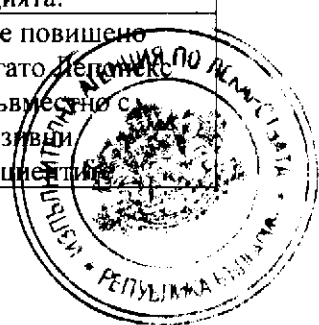
Необходимо е внимание при пациенти, които получават съпътстващо лечение с други лекарства, които са инхибитори или индуктори на цитохром P450 изоензимите. Не са наблюдавани до този момент клинично значими взаимодействия с трициклични антидепресанти, фенотиазини и тип 1c антиаритмици, за които се знае, 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 4. по-долу са представени схематично считаните за най-важни лекарствени взаимодействия с Лепонекс (това не е подробен списък).

**Таблица 4.** 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 <b>не трябва да се използва</b> 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 понижаване 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
CYP1A2 индуциращи лекарства (напр. омепразол)	Едновременното приложение може да намали нивата на клозапин	Да се има предвид възможно намаляване ефикасността на клозапин
CYP1A2 инхибиращи лекарства, напр. флувоксамин, кафеин, ципрофлоксацин, перазин или хормонални контрацептиви (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Едновременното приложение може да повиши нивата на клозапин	Възможно е увеличаване на нежеланите реакции. Препоръчва се също внимание при прекратяване на едновременното прилагане на CYP1A2 или CYP3A4 инхибиращи лекарствени продукти, поради възможно понижаване на нивата на клозапин. Ефектът на CYP2C19 инхибицията може да бъде минимален.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Налице са ограничени клинични данни за приложение на Лепонекс при бременност. При животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение



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 представлява риск, присъщ за лечението с Лепонекс. Въпреки че обикновено е обратима при прекратяване на лечението, агранулоцитозата може да доведе до сепсис и може да има летален изход. Тъй като е необходимо незабавно прекратяване на лечението, за да се предотврати развитието на животозастрашаваща агранулоцитоза, наблюдението на ANC е задължително (вж. точка 4.4). Таблица 5 по-долу обобщава прогнозираната честота на агранулоцитоза за всеки период на лечение с Лепонекс.

**Таблица 5.** Прогнозирана честота на агранулоцитоза<sup>1</sup>

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

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

<sup>2</sup> 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 ( $100 * 1\,000 = 100\,000$ ), или при 200 пациенти, които са били в регистъра в продължение на 500 седмици ( $200 * 500 = 100\,000$ ) 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 Leronex без анамнеза за хипергликемия. Нивата на глюкоза се нормализират при повечето пациенти след прекъсване на лечението с Leronex 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/седирание и замайване.

Leronex 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 Leronex, 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 честотата 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 грипозни 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 Леропех 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 6) обобщава нежеланите реакции, натрупани от докладите, направени спонтанно и по време на клинични проучвания.

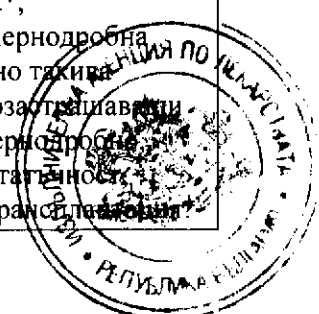
**Таблица 6.** Честотата на възникване на нежелана лекарствена реакция, оценена от спонтанни съобщения и клинични изпитвания

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.

<b>Инфекции и инфестации</b>		
	С неизвестна честота	Сепсис*
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>		
	С неизвестна честота	Хематологично злокачествено заболяване
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
	Чести	Левкопения/понижен брой левкоцити/неутропения, еозинофилия, левкоцитоза
	Нечести	Агранулоцитоза
	Редки	Анемия
	Много редки	Тромбоцитопения, тромбоцитемия
<b>Нарушения на имунната система</b>		
	С неизвестна честота:	Ангиоедема*, левкоцитокластичен васкулит*, Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		
	С неизвестна честота:	Псевдофеохромцитом*
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
	Чести:	Наддаване на тегло
	Редки:	Захарен диабет, нарушен глюкозен толеранс, затлъстяване*
	Много редки:	Хиперосмоларна кома, кетоацидоза, тежка хипергликемия, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия
<b>Психични нарушения</b>		
	Чести:	Дизартрия
	Нечести:	Дисфемия
	Редки:	Състояние на възбуда, неспокойство
<b>Нарушения на нервната система</b>		
	Много чести:	Сънливост/седиране, замаяност
	Чести:	Припадъци/гърчове/миоклонуси, екстрапирамидни симптоми, акатизия, тремор, ригидност, главоболие
	Нечести:	Малигнен невролептичен синдром



	Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Обърканост, делир Тардивна дискинезия, obsесивно-компулсивни симптоми Холинергичен синдром (след внезапно прекъсване на терапията)*, ЕЕГ промени*, плеврототонус*, синдром на неспокойните крака*
<b>Нарушения на очите</b>		
	Чести:	Замъглено виждане
<b>Сърдечни нарушения</b>		
	Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Тахикардия ЕКГ промени Циркулаторен колапс, аритмии, миокардит, перикардит/перикарден излив Кардиомиопатия, сърдечен арест Миокарден инфаркт***, миокардит***, гръдна болка/ангина пекторис*, предсърдно мъждене*, палпитации*, недостатъчност на митрална клапа асоциирана с кардиомиопатия, която е свързана с клозапин*
<b>Съдови нарушения</b>		
	Чести: Редки: С неизвестна честота:	Синкоп, постурална хипотония, хипертония Тромбоемболизъм Хипотония*, венозен тромбоемболизъм
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
	Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Аспирация на приетата храна, пневмония и инфекция на долните дихателни пътища, които могат да бъдат фатални, синдром на сънна апнея* Потискане/спиране на дишането Плеврален излив*, назална конгестия*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
	Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Запек, хиперсаливация Гадене, повръщане, сухота в устата Дисфагия Чревна обструкция/паралитичен илеус/фекална обструкция, уголемяване на паротидната жлеза Мегаколон***, чревен инфаркт/ишемия***, чревна некроза***, чревна улцерация*** и чревна перфорация***, диария*, коремен дискомфорт/киселини/диспепсия*, колит*, апендицит***
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		
	Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Повишени чернодробни ензими Панкреатит, хепатит, холестатична жълтеница Фулминантна чернодробна некроза Чернодробна стеатоза*, чернодробна некроза*, хепатотоксичност*, чернодробна фиброза*, чернодробна цирроза, чернодробни нарушения, включително такива, които водят до животозастрашаващи последствия като чернодробно увреждане (чернодробно холестатично и смесено), чернодробна недостатъчност, която може да бъде фатална и чернодробна трансплантация*



<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
	Много редки:	Кожни реакции
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
	С неизвестна честота:	Рабдомиолиза*, мускулна слабост*, мускулни спазми*, мускулна болка*, системен лупус еритематозус*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		
	Чести:	Ретенция на урина, инконтиненция на урина
	Много редки:	Тубулоинтерстициален нефрит
	С неизвестна честота:	Бъбречна недостатъчност*, нощно напикаване*
<b>Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период</b>		
	С неизвестна честота:	Синдром на отнемане на лекарството при новородени (вж. точка 4.6)
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>		
	Много редки:	Приапизъм
	С неизвестна честота:	Ретроградна еякулация*
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
	Чести	Доброкачествена хипертермия, нарушено потоотделяне/регулация на температурата, повишена температура, умора,
	Много редки	Внезапна необяснима смърт
	С неизвестна честота:	Полисерозит*
<b>Изследвания</b>		
	Редки	Повишена СРК
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>		
	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.

\*\*\* Включително перфориран апендицит.

#### Описание на избрани нежелани реакции

#### Хематологично злокачествено заболяване (haematological malignancy, HM)

Епидемиологични проучвания са показали кумулативна, зависима от дозата и времето връзка между клозапин и хематологично злокачествено заболяване. В голямо кохортно проучване абсолютният риск от развитие на хематологично злокачествено заболяване е 61 случая на 100 000 човекогодина при пациенти, лекувани с клозапин, спрямо 41 случая на 100 000 човекогодина при тези, получаващи други антипсихотични лекарства, което съответства на 0,7% при потребителите на клозапин спрямо 0,5% в другата група, при средно проследяване 12,3 години. Високата кумулативна експозиция на клозапин е свързана с коригирано съотношение на шансовете (aOR) 3,35 (95% CI: 2,22-5,05) и продължителност на лечението  $\geq 5$  години с aOR 2,94 (95% CI: 2,07-4,17). Връзка кумулативна доза-отговор е наблюдавана и при лимфом, с aOR 4,06 (95% CI: 2,60-6,33) при същия праг на кумулативна доза. Не е известно до каква степен хематологичното проследяване на пациенти, лекувани с клозапин, може да е от полза по отношение на тези оценки.

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 доказателства 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 лекарства (ИАЛ)

ул. Дамян Груев № 8

1303, гр. София

Р. България

Тел.: +359 2 8903 417

Факс: +359 2 8903 434

e-mail: bda@bda.bg

уебсайт: www.bda.bg

#### **4.9 Преозирание**

В случаите на остро преднамерено или случайно преозирание 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 преозирание 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, агитираност, 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, АТБ 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 D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> и D<sub>5</sub>, но показва висок афинитет към D<sub>4</sub> 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 седирание и оказва антипсихотични ефекти при шизофрено 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. Подобрието 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: 7 до 26 часа). След единични дози от 75 mg, средният терминален полуживот е 7,9 часа, той се елиминира



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**

02/2026

