

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕПОНЕКС® (LEPONEX®)

Склад:

діюча речовина: clozapine

1 таблетка 25 мг містить 25 мг клозапіну;

1 таблетка 100 мг містить 100 мг клозапіну;

допоміжні речовини: магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; тальк; повідон; крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями жовтого кольору. Напис «SANDOZ» по колу – з одного боку та «L/O» і риска кутової форми з іншого (25 мг) або напис «SANDOZ» в лінію – з одного боку та «Z/A» і риска кутової форми – з іншого (100 мг).

Фармакотерапевтична група. Антипсихотичні препарати. Код АТХ N05A H02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лепонекс® – це антипсихотичний засіб, який відрізняється від класичних антипсихотичних препаратів. Фармакологічні експерименти продемонстрували, що клозапін не індукує каталепсію або пригнічує стереотипну поведінку, спричинену введенням апоморфіну або амфетаміну. Препарат чинить тільки слабку блокуючу дію на допамінові D₁-, D₂-, D₃- і D₅-рецептори, але виявляє високу ефективність стосовно D₄-рецепторів, а також чинить анти-альфа-адренергічну, антихолінергічну, антигістамінну дію та пригнічує реакцію активації Він також проявляє антисеротонінергічні властивості. Клінічно Лепонекс® виявляє швидкий і виражений седативний ефект і чинить сильну антипсихотичну дію, зокрема у пацієнтів з шизофренією, резистентних до лікування іншими лікарськими препаратами. У таких випадках Лепонекс® ефективний відносно як продуктивної симптоматики шизофренії, так і негативної, головним чином під час короткотривалих досліджень. У ході клінічного дослідження клінічно значуще поліпшення спостерігалось у третини пацієнтів протягом 6 перших тижнів після початку лікування та приблизно у 60 % пацієнтів, у яких лікування було продовжено до 12 місяців. Крім того, було відзначено покращення в деяких аспектах когнітивної дисфункції. Порівняно зі стандартними нейролептиками при застосуванні Лепонексу® значно знизився ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів із шизофренією або шизоафективними порушеннями. Тяжкі екстрапірамідні реакції, такі як гостра дистонія, паркінсоноподібні побічні ефекти і акатизія, виникають рідко. На відміну від стандартних нейролептиків, Лепонекс® не підвищує або майже не підвищує рівні пролактину, що дає можливість уникнути таких небажаних ефектів, як гінекомастія, аменорея, галакторея та імпотенція.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Всмоктування Лепонексу® після перорального застосування становить 90-95 %. Ані швидкість, ані ступінь всмоктування не залежать від прийому їжі. При першому проходженні Лепонекс® зазнає помірного метаболізму; абсолютна біодоступність становить 50-60 %.

Розподіл

У стаціонарному стані на тлі дворазового прийому препарату максимальні рівні в крові досягаються середньому через 2,1 години (від 0,4 до 4,2 години). Об'єм розподілу становить 1,6 літрів/кг. Зв'язування клозапіну з білками плазми становить майже 95 %.

Біотрансформація/метаболізм

Перед виведенням клозапін майже повністю біотрансформується. Фармакологічну активність має лише один із його основних метаболітів – десметил-клозапін. Його дія нагадує дію клозапіну, але виражена значно слабше та менш тривала.

Виведення

Виведення клозапіну має двофазний характер із середнім періодом розпаду 12 годин (6-26 годин). Після одноразових доз 75 мг середній період напіввиведення становив 7,9 години. Це значення збільшилося до 14,2 години при досягненні стаціонарного стану в результаті застосування щоденних доз по 75 мг протягом принаймні 7 днів. Лише незначна кількість незміненого препарату була виявлена в сечі та калі. Приблизно 50 % прийнятої дози виводиться у вигляді метаболітів з сечею та 30 %– з калом.

Лінійність/нелінійність

Було відзначено, що в період рівноважного стану при підвищенні дози препарату з 37,5 мг до 75 мг і 150 мг двічі на добу спостерігається лінійне дозозалежне збільшення площі під кривою «концентрація в плазмі крові/час» (AUC), а також збільшення максимальних і мінімальних концентрацій у плазмі крові.

Фармакокінетика окремих груп пацієнтів

Незважаючи на те, що немає досліджень фармакокінетики та біотрансформації, необхідно з особливою обережністю застосовувати препарат пацієнтам із порушеннями функції печінки, захворюваннями жовчних шляхів та нирок. При тяжкому перебігу захворювань застосування препарату протипоказане.

Клінічні характеристики.

Показання.

Стійка до терапії шизофренія

Лепонекс® слід призначати тільки тим пацієнтам з шизофренією, які є резистентними до терапії або толерантними до стандартних нейролептиків за нижчезазначеними визначеннями.

Резистентність до стандартних нейролептиків – це стан, коли попереднє лікування зі стандартними нейролептиками при відповідному дозуванні та протягом достатнього періоду часу не призвели до адекватного клінічного поліпшення.

Непереносимість стандартних нейролептиків – це стан, коли відбуваються тяжкі некеровані небажані ефекти неврологічного характеру (екстрапірамідні симптоми або пізня дискінезія), які роблять неможливою ефективну нейролептичну терапію із застосуванням стандартних нейролептиків.

Ризик рецидиву суїцидальних спроб

Лепонекс® показаний для довготривалого зниження ризику рецидиву суїцидальної поведінки у пацієнтів з шизофренією або шизоафективним розладом, які оцінюються щодо такого ризику на основі їх історії хвороби та поточної клінічної картини.

Психотичні розлади протягом терапії хвороби Паркінсона

Лепонекс® показаний для лікування психотичних розладів, що розвиваються в ході хвороби Паркінсона, у разі якщо стандартна терапія виявилася неефективною.

Еефективність стандартної терапії визначається як відсутність контролю над психотичними симптомами та/або поява функціонально неприйнятної посиленості вираженості моторних симптомів після вжиття нижченаведених заходів:

- відміна антихолінергічних препаратів, включаючи трициклічні антидепресанти;
- спроба зменшити дозу допамінергічних антипаркінсонічних препаратів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до клозапіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- неможливість регулярно контролювати показники крові у пацієнта;
- токсична або ідіосинкратична гранулоцитопенія/агранулоцитоз в анамнезі (за винятком розвитку гранулоцитопенії або агранулоцитозу внаслідок хіміотерапії, перенесеної раніше);
- агранулоцитоз в анамнезі, індукований Лепонексом®;
- порушення функції кісткового мозку;
- епілепсія, що не піддається контролю;
- алкогольний або інші токсичні психози, лікарські інтоксикації, коматозні стани;
- судинний колапс та/або пригнічення ЦНС будь-якої етіології;

- тяжкі порушення з боку нирок або серця (наприклад міокардит);
- гострі захворювання печінки, що супроводжуються нудотою, втратою апетиту або жовтяницею; прогресуючі захворювання печінки, печінкова недостатність;
- паралітична непрохідність кишечника;
- Лепонекс® не слід призначати одночасно з препаратами, які, як відомо, можуть спричинити виникнення агранулоцитозу; не слід також одночасно застосовувати депо-нейролептики.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказане одночасне застосування

Одночасно з Лепонексом® не слід застосовувати препарати, які виявляють істотний пригнічувальний вплив на функцію кісткового мозку. Не слід одночасно застосовувати Лепонекс® з депо-нейролептиками тривалої дії (які мають мієлосупресивний потенціал), оскільки ці речовини не можуть бути швидко виведені з організму при необхідності, наприклад у разі нейтропенії.

Через можливе потенціювання седативного ефекту при застосуванні препарату Лепонекс® не слід одночасно вживати алкоголь.

Застереження, включаючи корекцію дози

Лепонекс® може викликати депресивні ефекти на ЦНС наркотичних засобів, антигістамінних препаратів і бензодіазепінів. Особлива обережність потрібна, коли Лепонекс® призначають у комбінації з бензодіазепінами або іншими психотропними препаратами, оскільки в таких випадках підвищується ризик розвитку судинного колапсу, який рідко може бути тяжким та призводити до зупинки серця або дихання.

Незрозуміло, чи можна попередити серцевий або дихальний колапс за допомогою корекції дози.

Через можливість адитивних ефектів необхідно з особливою обережністю застосовувати одночасно препарати, які мають антихолінергічний, антигіпертензивний ефекти або пригнічують дихання.

Завдяки своїм анти-альфа-адренергічним властивостям Лепонекс® може послаблювати пресорний ефект норадреналіну або інших препаратів з переважною альфа-адренергічною дією і усувати пресорну дію адреналіну.

Одночасне застосування речовин, які, як відомо, пригнічують активність деяких ферментів цитохромів P450, може призвести до збільшення рівнів клозапіну, і дозу клозапіну, можливо, доведеться зменшити, щоб запобігти розвитку небажаних ефектів. Це є найбільш важливим щодо інгібіторів CYP 1A2, таких як кофеїн (див. нижче), та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, таких як флувоксамін. Деякі інші інгібітори зворотного захоплення серотоніну, такі як флуоксетин, пароксетин і меншою мірою сертралін є інгібіторами CYP 2D6, і, як наслідок, основні фармакокінетичні взаємодії з клозапіном є малоімовірними. Крім того, фармакокінетичні взаємодії з інгібіторами CYP 3A4, такими як протигрибкові азолі, циметидин, еритроміцин та інгібітори протеази, є малоімовірними, хоча про деякі з них повідомлялося. Оскільки концентрація клозапіну в плазмі крові збільшується при застосуванні кофеїну та знижується майже на 50 % після 5 днів без прийому кофеїну, то, якщо змінюється кількість випитої щодня кави, може з'явитися необхідність проведення змін у дозуванні клозапіну. У разі раптового припинення паління концентрація клозапіну в плазмі крові може збільшитися, що призводить до підвищення кількості небажаних ефектів.

Були зареєстровані випадки взаємодії між циталопрамом та клозапіном, що може збільшити ризик розвитку небажаних явищ, пов'язаних із застосуванням клозапіну. Характер цієї взаємодії повністю не був з'ясований.

Одночасне застосування речовин, які, як відомо, індують активність ферментів цитохромів P450, може знизити рівні клозапіну в плазмі крові, що призводить до зниження ефективності препарату. До речовин, які, як відомо, індують активність ферментів цитохромів P450 та вступають у взаємодію, про яку повідомлялося, з клозапіном, належать, наприклад, карбамазепін (не слід одночасно застосовувати з клозапіном у зв'язку з його мієлосупресивним потенціалом), фенітоїн та рифампіцин. Відомі індуктори CYP1A2, такі як омепразол, можуть призвести до зниження рівнів клозапіну. Слід взяти до уваги потенціал щодо зниження ефективності клозапіну якщо він застосовується у комбінації з цими речовинами.

Інше

Одночасне застосування з препаратами літію або іншими речовинами, що впливають на активність ЦНС, може збільшити ризик розвитку злякисного нейролептичного синдрому (ЗНС).

Були зареєстровані повідомлення про рідкісні, але серйозні напади, у тому числі повідомлення про початок нападів у пацієнтів, не хворих на епілепсію, а також окремі повідомлення про випадки делірію при одночасному застосуванні препарату Лепонекс® з вальпроєвою кислотою. Ці ефекти, можливо, розвиваються в результаті фармакодинамічної взаємодії, механізм якої не був визначений.

Увагу необхідно приділяти пацієнтам, які отримують супутнє лікування іншими речовинами, що є або інгібіторами, або індукторами ферментів цитохрому Р450. Дотепер клінічно значущих взаємодій не спостерігалось з трициклічними антидепресантами, фенотіазинами та антиаритмічними засобами типу Іс, які, як відомо, зв'язуються з цитохромом Р450 2D6.

Як і при застосуванні інших антипсихотичних засобів, слід проявляти обережність, коли клозапін призначають з лікарськими засобами, які, як відомо, збільшують інтервал QTс або призводять до розвитку електролітного дисбалансу.

Схема взаємодій лікарських засобів, що вважаються найбільш важливими відносно препарату Лепонекс®, наведена в таблиці 1. Цей перелік не є вичерпним.

Найбільш часті лікарські взаємодії з препаратом Лепонекс®

Таблиця 1

Препарат
Взаємодії
Коментарі
Препарати, що пригнічують функції кісткового мозку (наприклад карбамазепін, хлорамфенікол), сульфаніламідів (наприклад котримоксазол), піразолонові анальгетики (наприклад фенілбутазон), пеніциламін, цитостатичні засоби та ін'єкції антипсихотичних засобів тривалої дії
Взаємодія призводить до збільшення ризику та/або тяжкості пригнічення функцій кісткового мозку.
Лепонекс® не слід застосовувати одночасно з іншими препаратами, що мають відомий потенціал пригнічення функцій кісткового мозку

Бензодіазепіни

Одночасне застосування може збільшити ризик розвитку судинного колапсу, що може призвести до зупинки серця та /або дихання.

Хоча така взаємодія зустрічається в рідкісних випадках, рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні цих препаратів разом. Повідомлення свідчать, що пригнічення дихання та колапс наймовірніше відбуваються на початку застосування цієї комбінації або коли Лепонекс® додається до встановленого режиму застосування бензодіазепінів.

препаратів через адитивну антихолінергічну активність.

Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку антихолінергічних побічних ефектів, наприклад запорів, особливо при застосуванні для контролю гіперсалівації.

Антигіпертензивні
препарати

його симпатомімітичними
антагоністичними ефектами.

Рекомендується дотримуватися обережності,
якщо Лепонекс® застосовується одночасно з
антигіпертензивними засобами. Пацієнти
повинні бути попереджені про ризик розвитку
артеріальної гіпотензії, особливо в період
початкового підбору дози препарату.

Алкоголь, інгібітори MAO,
препарати, що
пригнічують функції ЦНС,
у тому числі наркотичні
засоби та бензодіазепіни

Посилення впливу на
центральну нервову систему.

Рекомендується дотримуватися обережності, якщо Лепонекс® застосовується одночасно з іншими активними речовинами, що впливають на функції ЦНС. Необхідно проконсультувати пацієнтів щодо можливого розвитку адитивних седативних ефектів і попередити їх не керувати транспортними засобами та не працювати з механізмами.

Речовини, що високо зв'язуються з білками (наприклад варфарин або дигоксин)

Лепонекс® може призвести до збільшення концентрацій цих речовин у плазмі крові за рахунок витіснення їх з місць зв'язування з білками плазми крові.

Пацієнти повинні знаходитися під контролем щодо виникнення побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням цих речовин, а дози речовин, що зв'язуються з білками, потрібно в разі необхідності скоригувати.

Фенітоїн

Додавання фенітоїну до схеми застосування препарату Лепонекс® може призвести до зниження концентрацій клозапіну в плазмі крові.

У разі якщо застосування фенітоїну є необхідним, пацієнт повинен знаходитися під пильним спостереженням щодо погіршення або повторення психотичних симптомів.

Препарати літію

Одночасне застосування може збільшити ризик розвитку злякисного нейролептичного синдрому (ЗНС).

Необхідно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку ознак і симптомів ЗНС.

Речовини, що індують
CYP1A2 (наприклад
омепразол)

Одночасне застосування може
знижувати рівні клозапіну

Слід взяти до уваги потенціал щодо зниження ефективності клозапіну.

Речовини, що пригнічують
CYP1A2 (наприклад
флувоксамін, кофеїн,
ципрофлоксацин)

Одночасне застосування може збільшувати рівні клозапіну

Слід взяти до уваги потенціал щодо збільшення розвитку небажаних ефектів. Дотримуватися обережності необхідно також при припиненні супутнього застосування лікарських засобів, що пригнічують CYP1A2, оскільки це призведе до зниження рівнів клозапіну.

Особливості застосування.

Застосування Лепонексу® може спричинити розвиток агранулоцитозу. Частота агранулоцитозу та коефіцієнт смертності у пацієнтів, у яких розвивається агранулоцитоз, суттєво знизилися з моменту впровадження моніторингу за кількістю лейкоцитів та абсолютною кількістю нейтрофілів. Тому нижчезазначені запобіжні заходи є обов'язковими та повинні проводитися згідно з офіційними рекомендаціями.

Через ризики, пов'язані із застосуванням препарату Лепонекс®, його призначення можливе, якщо:

- пацієнти на вихідному рівні мають нормальні результати аналізів щодо кількості лейкоцитів (загальна кількість лейкоцитів $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$) та абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$)) та

- у пацієнтів обчислення загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів (АКН) можна проводити щотижня протягом перших 18 тижнів лікування та принаймні кожні 4 тижні після цього.

Моніторинг повинен тривати протягом усього лікування і 4 тижні після повного припинення лікування препаратом Лепонекс®.

Перед початком лікування клозапіном пацієнту слід зробити аналіз крові та зібрати анамнез і провести фізикальний огляд. Пацієнтів з наявністю в анамнезі серцевих захворювань або результатів, що вказують на відхилення у серцево-судинній системі під час медичного обстеження, потрібно направляти до спеціаліста з метою проведення інших досліджень, які повинні включати проведення ЕКГ; пацієнт може отримувати лікування лише тоді, коли очікувана користь від лікування очевидно перевищуватиме ризики. Лікар повинен розглянути необхідність проведення ЕКГ до початку лікування.

Лікарі, які призначають цей препарат, повинні повністю дотримуватися необхідних заходів безпеки.

До початку лікування лікарі повинні бути впевнені у міру своєї обізнаності у тому, що у пацієнта раніше не спостерігалися небажані гематологічні реакції в результаті застосування клозапіну, що призводили до необхідності припинення прийому препарату. Рецепт на препарат не повинен видаватися на термін, довший, ніж інтервал між двома аналізами крові.

У будь-який час при лікуванні Лепонексом® негайне припинення застосування препарату є обов'язковим, якщо кількість лейкоцитів є меншою, ніж $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), або АКН менша, ніж $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$).

Пацієнтам, яким застосування препарату Лепонекс® було припинено у зв'язку зі зниженням кількості лейкоцитів або АКН, не слід повторно призначати цей препарат.

Під час проведення кожної консультації пацієнту, який отримує Лепонекс®, потрібно нагадувати про необхідність негайно зв'язатися з лікарем у разі, якщо коли у пацієнта починає розвиватися будь-яке інфекційне захворювання. Особливу увагу необхідно приділити скаргам, що стосуються грипоподібного стану, таким як гарячка або біль у горлі, а також іншим ознакам інфекції, які можуть свідчити про розвиток нейтропенії. Пацієнти та особи, які доглядають за ними, повинні бути проінформовані, що у разі появи будь-якого з цих симптомів пацієнтам необхідно негайно провести аналіз крові з підрахунком кількості клітин. Лікарям, які призначають цей препарат, рекомендується вести облік усіх результатів аналізів крові пацієнта та вживати всіх необхідних заходів для запобігання випадковому повторному призначенню препарату таким пацієнтам у майбутньому.

Пацієнтам, які мають в анамнезі первинні порушення з боку кісткового мозку, препарат слід призначати лише тоді, коли очікуваний ефект від лікування перевищує ризик. Такі пацієнти перед початком лікування препаратом Лепонекс® повинні пройти обстеження у гематолога.

Пацієнтам з низькою кількістю лейкоцитів внаслідок доброякісної етнічної нейтропенії слід приділяти особливу увагу, а лікування препаратом Лепонекс® можна розпочати лише після отримання згоди гематолога.

Моніторинг кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів

За 10 днів до початку лікування Лепонексом® необхідно підрахувати кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу, щоб впевнитися в тому, що препарат будуть отримувати тільки пацієнти з нормальними показниками кількості лейкоцитів ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{л}$ [$3500/\text{мм}^3$]) і абсолютної кількості нейтрофілів ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ [$2000/\text{мм}^3$]). Кількість лейкоцитів і, якщо можливо, абсолютну кількість нейтрофілів потрібно контролювати щотижня протягом перших 18 тижнів, у подальшому – не менше одного разу на місяць протягом усього періоду лікування. Моніторинг повинен тривати протягом усього періоду лікування і чотири тижні після повного припинення застосування препарату Лепонекс® або до відновлення гематологічних показників. Під час кожного візиту потрібно нагадувати пацієнту про необхідність негайного звернення до лікаря при виникненні перших ознак інфекції, підвищення температури тіла, болю в горлі або інших грипоподібних

симптомів. У таких випадках потрібно негайно підрахувати лейкоцитарну формулу крові.

Зниження кількості лейкоцитів та абсолютної кількості нейтрофілів

Якщо під час лікування Лепонексом® кількість лейкоцитів знижується до $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ($3500/\text{мм}^3$) та $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ($3000/\text{мм}^3$) або абсолютна кількість нейтрофілів знижується до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2000/\text{мм}^3$) та $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($1500/\text{мм}^3$), аналізи гематологічних показників потрібно проводити щонайменше 2 рази на тиждень, поки показники кількості лейкоцитів та АКН пацієнта не стабілізуються до діапазону значень відповідно $3000\text{-}3500/\text{мм}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{л}$) та $1500\text{-}2000/\text{мм}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{л}$) або вище.

Під час лікування препаратом Лепонекс® негайне припинення лікування є обов'язковим, якщо кількість лейкоцитів є меншою, ніж $3000/\text{мм}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{л}$), або АКН менша, ніж $1500/\text{мм}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$). Надалі кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу крові слід підрахувати щодня, а пацієнти повинні знаходитися під ретельним наглядом щодо розвитку грипоподібних симптомів або інших симптомів, що вказують на наявність інфекції. Рекомендується підтвердити значення гематологічних показників шляхом виконання двох аналізів крові протягом двох послідовних днів, проте застосування препарату Лепонекс® слід припинити після проведення першого аналізу крові.

Після припинення застосування препарату Лепонекс® аналіз гематологічних показників потрібно проводити до їх відновлення.

Таблиця 2

Кількість клітин крові

Дії, які необхідно виконати

лейкоцити/ мм^3 (/л)

АКН/ мм^3 (/л)

≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)

≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)

Продовжити лікування препаратом
Лепонекс®.

1500-2000 ($1,5 \times 10^9$ - $2,0 \times 10^9$)

Продовжити лікування препаратом
Лепонекс®; проводити аналіз крові двічі на
тиждень до стабілізації або підвищення
гематологічних показників.

< 3000 (< $3,0 \times 10^9$)

< 1500 (< $1,5 \times 10^9$)

Негайно припинити лікування препаратом Лепонекс®; проводити аналіз крові щодня до повернення гематологічних показників до нормальних значень. Повторно цей препарат пацієнту призначати не слід.

Якщо після відміни препарату Лепонекс® спостерігається подальше зниження кількості лейкоцитів до рівня нижче 2000/мм³ (2,0x10⁹/л) або абсолютної кількості нейтрофілів нижче 1000/мм³ (1,0x10⁹/л), лікування необхідно проводити під керівництвом досвідченого гематолога.

Переривання курсу терапії з причин, пов'язаних з гематологічними показниками

Пацієнтам, у яких застосування препарату Лепонекс® було припинено в результаті зниження кількості лейкоцитів або АКН (див. вище), не слід повторно призначати цей препарат.

Лікарям, які призначають Лепонекс®, рекомендується вести облік усіх результатів аналізів крові пацієнта та вживати всіх необхідних заходів для запобігання випадковому повторному призначенню препарату таким пацієнтам у майбутньому.

Переривання курсу терапії з причин, не пов'язаних з гематологічними показниками

Тим пацієнтам, у яких терапія Лепонексом®, що тривала понад 18 тижнів, була перервана більше ніж на 3 дні, але менше ніж на 4 тижні, показаний щотижневий контроль кількості лейкоцитів протягом додаткових 6 тижнів. За умови, що не відзначається відхилення показників від норми, подальший контроль можна здійснювати не частіше ніж один раз на 4 тижні. Якщо ж терапію Лепонексом® було припинено на 4 тижні або більше, протягом наступних 18 тижнів лікування необхідний щотижневий контроль, а дозу препарату потрібно відтитрувати повторно.

Інші запобіжні заходи

Лепонекс® містить лактози моногідрат. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не повинні приймати цей препарат.

У разі розвитку *еозинофілії* рекомендується припинення застосування препарату Лепонекс®, якщо кількість еозинофілів піднімається вище 3000/мм³ (3,0x10⁹/л); повторно лікування можна розпочати лише після того, як кількість еозинофілів знизиться до рівня нижче 1000/мм³ (1,0x10⁹/л).

У разі розвитку *тромбоцитопенії* рекомендується припинення застосування препарату Лепонекс®, якщо кількість тромбоцитів нижче 50000/мм³ (50x10⁹/л).

Під час проведення лікування препаратом Лепонекс® може розвинути *ортостатична гіпотензія* з/без синкопе. У рідкісних випадках колапс може бути тяжким та може супроводжуватися зупинкою серця та/або дихання. Такі реакції розвиваються найімовірніше при одночасному застосуванні бензодіазепіну або будь-якого іншого психотропного засобу та на початковому етапі титрування дози у зв'язку зі швидким підвищенням дози препарату; у дуже рідкісних випадках такі реакції спостерігалися навіть після застосування першої дози препарату. Отже на початку лікування препаратом Лепонекс® необхідно проводити ретельне медичне спостереження за пацієнтами. Моніторинг артеріального тиску в положенні пацієнта лежачи та стоячи необхідно проводити протягом перших тижнів лікування пацієнтів з хворобою Паркінсона.

Аналіз баз даних безпеки дає змогу припустити, що застосування препарату Лепонекс® пов'язано з підвищеним ризиком розвитку *міокардиту*, особливо протягом перших двох місяців лікування але не обмежуючись цим періодом. Іноді міокардит був летальним. У зв'язку із застосуванням препарату Лепонекс® були також зареєстровані *перикардит/перикардіальний випіт* та *кардіоміопатія*; ці повідомлення також включають випадки з летальними наслідками. Розвиток міокардиту або кардіоміопатії слід підозрювати у пацієнтів, які відчувають постійну тахікардію в спокої, особливо в перші два місяці лікування, та/або прискорене серцебиття, аритмію, біль у грудній клітці та інші ознаки і симптоми серцевої недостатності (наприклад нез'ясовану втому, задишку, тахіпноє) або симптоми, які імітують інфаркт міокарда. Інші симптоми, що можуть спостерігатися на додаток до вищевказаних симптомів, включають грипоподібні симптоми. Якщо підозрюється розвиток міокардиту або кардіоміопатії, лікування препаратом Лепонекс® слід негайно припинити, а пацієнта потрібно негайно направити до кардіолога.

Пацієнтам, у яких розвиваються міокардит або кардіоміопатія, індуковані застосуванням клозапіну, не слід повторно призначати лікування препаратом Лепонекс®.

Інфаркт міокарда

Були отримані постмаркетингові повідомлення про виникнення інфаркту міокарда, який міг бути летальним. Оцінка причин виникнення у більшості випадків була ускладнена раніше існуючим тяжким захворюванням серця.

Подовження інтервалу QT

Як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, рекомендується проявляти обережність при застосуванні препарату пацієнтам з відомими серцево-судинними захворюваннями або наявністю в сімейному анамнезі подовження інтервалуQT.

Як і при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, рекомендується проявляти обережність при призначенні клозапіну разом з лікарськими засобами, які, як відомо, збільшують інтервалQTс.

Цереброваскулярні небажані явища

Підвищення ризику виникнення цереброваскулярних небажаних явищ спостерігалось при застосуванні деяких антипсихотичних засобів. Механізм виникнення цих явищ невідомий. Лепонекс® слід з обережністю застосовувати пацієнтам із факторами ризику розвитку інсульту.

Метаболічні порушення

Атипові антипсихотичні засоби, включаючи Лепонекс®, асоціюються з метаболічними порушеннями, які можуть підвищити ризик виникнення серцево-судинних/ цереброваскулярних порушень. Ці явища можуть включати гіперглікемію, дисліпідемію, збільшення маси тіла.

Гіперглікемія

Були повідомлення про випадки цукрового діабету та тяжкої гіперглікемії, які іноді призводили до кетоацидозу або гіперосмолярної коми, навіть у пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету. Не було встановлено причинного зв'язку з Лепонексом®, хоча у більшості пацієнтів рівні глюкози в крові поверталися до норми після відміни Лепонексу®. Іноді повторне призначення препарату супроводжувалося рецидивом гіперглікемії. Дія Лепонексу® на метаболізм глюкози у пацієнтів із цукровим діабетом, який був раніше, не досліджувалася. У пацієнтів, які застосовують Лепонекс® у яких розвивається гіперглікемія з такими симптомами, як полідипсія, поліурія, поліфагія або слабкість, слід розглядати можливість порушення толерантності до глюкози. Для пацієнтів із вираженою гіперглікемією, пов'язаною з лікуванням, слід розглянути можливість припинення застосування Лепонексу®. Пацієнтам з діагнозом цукровий діабет, які застосовують атипичні антипсихотичні засоби, слід ретельно контролювати рівень глюкози. Пацієнтам із факторами ризику виникнення цукрового діабету (такими як ожиріння, сімейний анамнез), які починають лікування антипсихотичними засобами, слід проводити тестування рівня глюкози у крові натще на початку лікування та періодично протягом лікування. Пацієнтам із симптомами гіперглікемії слід провести тестування рівня глюкози у крові натще.

Дисліпідемія

Небажані явища, пов'язані з показниками ліпідів, спостерігалися у пацієнтів, які отримували атипичні антипсихотичні засоби, у тому числі Лепонекс®. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг, включаючи оцінку ліпідів, на початку лікування та періодично протягом лікування.

Збільшення маси тіла

Збільшення маси тіла спостерігається у разі застосування препарату Лепонекс®. Рекомендовано проводити клінічний моніторинг маси тіла.

Під час лікування препаратом Лепонекс® слід ретельно спостерігати за станом пацієнтів з епілепсією в анамнезі, оскільки було зареєстровано появу дозозалежних судомУ таких випадках необхідно зменшити дозу препарату і, якщо необхідно, розпочати протисудомне лікування.

Пацієнти з існуючими захворюваннями печінки стабільного перебігу можуть отримувати Лепонекс®, але потребують регулярного дослідження показників функції печінки в процесі терапії. У пацієнтів, у яких під час лікування препаратом Лепонекс® розвиваються симптоми можливого *порушення функції печінки*, такі як нудота, блювання та/або анорексія, потрібно провести дослідження функціональних печінкових проб. У разі, якщо підвищення отриманих значень є клінічно значущим (більш ніж 3 рази від верхньої межі норми (ВМН)) або якщо розвиваються симптоми жовтяниці, лікування препаратом Лепонекс® слід припинити. Лікування можна відновити тільки тоді, коли показники результатів функціональних печінкових проб повертаються до нормальних значень. У таких випадках після повторного застосування препарату Лепонекс® слід ретельно контролювати печінкову функцію.

Лепонекс® проявляє антихолінергічну активність, що може призвести до розвитку небажаних ефектів в сьому організмі. Ретельний моніторинг необхідний при наявності *збільшення передміхурової залози та вузькокутової глаукоми*. Ймовірно через свої антихолінергічні властивості Лепонекс® може призводити до *порушення перистальтики кишечнику* різного ступеня тяжкості: *від вапору до кишкової непрохідності, калової пробки та паралітичної непрохідності кишечнику*. Рідко ці випадки можуть бути летальними. Особлива обережність необхідна щодо пацієнтів з наявністю в анамнезі захворювань товстої кишки або

хірургічного втручання в нижній частині черевної порожнини, які отримують супутні лікарські засоби, що завідомо можуть стати причиною запору (особливо препарати з антихолінергічними властивостями, такі як деякі антипсихотичні препарати, антидепресанти та антипаркінсонічні засоби), оскільки такі препарати можуть погіршити ситуацію. Надзвичайно важливим є визначення та лікування запору.

Під час терапії препаратом Лепонекс® пацієнти можуть відчувати транзиторне підвищення температури тіла вище 38 °C з піком захворюваності у перші 3 тижні лікування. Це підвищення температури, як правило, доброякісне. Іноді це може бути пов'язано зі збільшенням або зменшенням кількості лейкоцитів у крові. Пацієнтів з підвищеною температурою тіла потрібно ретельно обстежити, щоб виключити можливість розвитку інфекції, яка лежить в основі цього явища, або можливість розвитку агранулоцитозу. У пацієнтів з високою температурою тіла слід розглядати можливість розвитку *волякісного нейролептичного синдрому* (ЗНС). Якщо даний діагноз підтверджено, застосування препарату слід негайно припинити та вжити відповідних лікувальних заходів.

Під час лікування клозапіном рідко повідомлялося про порушення толерантності до глюкози та/або розвиток або загострення цукрового діабету. Механізм цього явища на даний час залишається невизначеним. Випадки розвитку тяжкої гіперглікемії, що супроводжується кетоацидозом або гіперосмолярною комою, були зареєстровані дуже рідко у пацієнтів з відсутністю в анамнезі гіперглікемії; деякі з цих випадків були летальними. При проведенні аналізу доступних даних подальшого спостереження було встановлено, що припинення застосування клозапіну призводило, головним чином, до зниження порушеної толерантності до глюкози, а повторне призначення препарату призводило до повторної появи цього явища. Питання про припинення застосування клозапіну слід розглядати для пацієнтів, у яких активне лікування гіперглікемії лікарськими засобами було неефективним.

Оскільки застосування препарату Лепонекс® може бути пов'язано з розвитком *тромбоемболії*, іммобілізації пацієнтів слід уникати. При застосуванні антипсихотичних засобів були зареєстровані випадки розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ). Оскільки у пацієнтів, які отримували антипсихотичні препарати, часто виявляються набуті фактори ризику ВТЕ, всі можливі фактори ризику розвитку ВТЕ потрібно визначити до і під час лікування препаратом Лепонекс® та провести профілактичні заходи щодо цього.

Після раптового припинення застосування клозапіну були зареєстровані гострі реакції відміни препарату, тому рекомендується поступова відміна препарату. Якщо є необхідність у раптовому припиненні застосування препарату (наприклад, через розвиток лейкопенії), за пацієнтом слід ретельно спостерігати щодо повторної появи психотичних симптомів та симптомів, пов'язаних з поновленням холінергічної активності, таких як профузне потовиділення, головний біль, нудота, блювання та діарея.

Застосування пацієнтам віком від 60 років

Розпочинати лікування пацієнтам літнього віку рекомендується з найнижчої дози препарату (12,5 мг один раз на добу у перший день лікування), потім дозу можна збільшувати до 25 мг на день.

Лікування препаратом Лепонекс® може супроводжуватися появою ортостатичної гіпотензії; також були зареєстровані випадки тахікардії, яка може бути стійкою. Пацієнти віком від 60 років особливо з ослабленою серцево-судинною системою, можуть бути більш сприйнятливими до цих ефектів.

Пацієнти літнього віку можуть бути також більш сприйнятливими до антихолінергічних ефектів препарату Лепонекс®, таких як затримка сечі та запор.

Пацієнти віком від 60 років з деменцією

Дані, отримані у ході двох великих спостережуваних досліджень показали, що пацієнти літнього віку з деменцією, які отримують лікування антипсихотичними препаратами, мають незначний підвищений ризик летального наслідку порівняно з тими пацієнтами, які не отримують лікування. Як фактори ризику у літературних джерелах наведено наявність серцевої аритмії, легеневої захворювання (наприклад пневмонія, з аспірацією або без неї). Наявних даних недостатньо, щоб дати надійну оцінку точної величини ризику; причина підвищеного ризику залишається на сьогодні невідомою.

Лепонекс® не схвалений для лікування поведінкових розладів, пов'язаних із деменцією у пацієнтів віком від 60 років

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Щодо клозапіну наявні лише обмежені клінічні дані про вплив препарату на вагітність. Дослідження, проведені на тваринах, не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив препарату на вагітність, ембріональний/фетальний розвиток, перебіг пологів або післяпологовий розвиток. При застосуванні препарату вагітним слід дотримуватися обережності та призначати тільки у разі, коли очікувана користь від лікування перевищує потенційний ризик для плода.

Неонатальна експозиція антипсихотичних препаратів (у тому числі препарату Лепонекс®) протягом третього триместру вагітності призводить до ризику розвитку небажаних реакцій, включаючи екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни препарату, які можуть варіюватися тяжкістю та тривалістю після пологів. Повідомлялося про випадки збудження, артеріальної гіпертензії, артеріальної гіпотензії, тремору, сонливості, розладів з боку дихання або розладів харчування. Таким чином, новонароджені повинні знаходитися під ретельним наглядом.

Годування груддю

Дослідження, проведені на тваринах, показують, що клозапін потрапляє у грудне молоко тварин і впливає на потомство, що знаходиться на грудному вигодовуванні. Жінки, які отримують лікування препаратом Лепонекс®, не повинні годувати груддю.

Жінки репродуктивного віку

У результаті переходу з іншого нейролептика на Лепонекс® можливе відновлення нормальної менструальної функції. Отже, жінки репродуктивного віку повинні користуватися відповідними контрацептивними засобами.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У зв'язку зі здатністю препарату Лепонекс® виявляти седативний ефект і знижувати поріг пароксизмів пацієнтам слід уникати керування автомобілем або механічними пристроями, особливо у перші тижні лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дози препарату підбирають індивідуально. Для кожного пацієнта слід застосовувати мінімальну ефективну дозу.

Починати лікування препаратом Лепонекс® необхідно лише тоді коли у пацієнта загальна кількість лейкоцитів становить $\geq 3500/\text{мм}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{л}$), а абсолютна кількість нейтрофілів (АКН) $\geq 2000/\text{мм}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{л}$) і показники знаходяться в межах стандартизованого нормального діапазону значень.

Корекція дози показана пацієнтам, які також отримують лікарські засоби, що вступають у фармакодинамічну та фармакокінетичну взаємодію з препаратом Лепонекс®, такі як бензодіазепіни або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну.

Рекомендовано нижчезазначене дозування.

Стійка до терапії шизофренія

Початкова доза

У перший день призначають 12,5 мг (половина таблетки 25 мг) один або два рази, та одну або дві таблетки 25 мг на другий день. За умови доброї переносимості дозу можна збільшувати поступово на 25-50 мг/добу до досягнення дози 300 мг/добу протягом 2-3 тижнів. Після цього у разі необхідності добову дозу можна збільшити до 50-100 мг з інтервалами двічі на тиждень або, бажано, щотижнево.

Терапевтичний діапазон

У більшості пацієнтів настання антипсихотичного ефекту можна очікувати при дозі 300-450 мг/добу, яку застосовують за кілька прийомів. У деяких пацієнтів адекватними можуть виявитися менші добові дози, у той час як інші можуть потребувати до 600 мг/добу.

Загальну добову дозу можна розділити на нерівні дози, найбільшу з них потрібно прийняти перед сном.

Максимальна доза

Для досягнення повного терапевтичного ефекту деяким пацієнтам можуть бути потрібні більш високі дози; у таких випадках доцільним є поступове збільшення дози (тобто приріст дози не повинен перевищувати 100 мг) до досягнення 900 мг/добу. Збільшення кількості небажаних реакцій (зокрема пароксизмів) можливе при дозах, що перевищують 450 мг/добу.

Підтримуюча доза

Після досягнення максимального терапевтичного ефекту стан багатьох пацієнтів можна ефективно підтримувати за допомогою більш низьких доз препарату. Для цього рекомендовано поступово зменшувати дозу препарату. Лікування потрібно проводити протягом не менше 6 місяців. Якщо добова доза препарату не перевищує 200 мг, може бути доцільним одноразовий вечірній прийом препарату.

Відміна терапії

У випадку запланованого припинення лікування препаратом Лепонекс® рекомендується поступове зниження дози протягом 1-2 тижнів. За необхідності різкої відміни препарату (наприклад, через лейкопенію) слід пильно спостерігати за пацієнтом через можливе загострення психотичної симптоматики або симптоматики, пов'язаної з холінергічним рикошет-ефектом (наприклад, посилене потовиділення, головний біль, нудота, блювання та діарея).

Відновлення терапії

Якщо після останнього прийому препарату Лепонекс® минуло більше ніж 2 дні, лікування слід відновлювати, починаючи з дози 12,5 мг (половина 25 мг таблетки) один або два рази в перший день. Якщо ця доза препарату переноситься добре, підвищення дози до досягнення терапевтичного ефекту можна здійснювати швидше, ніж рекомендується для початкового лікування. Однак якщо у хворого в початковий період лікування відзначалася зупинка дихання або серцевої діяльності, але потім дозу препарату вдалося успішно довести до терапевтичної, повторне підвищення дози слід здійснювати дуже обережно.

Перехід з попереднього лікування нейролептиками на терапію препаратом Лепонекс®

Як правило, Лепонекс® не слід призначати в комбінації з іншими нейролептиками. Якщо ж лікування препаратом Лепонекс® необхідно розпочати пацієнту, який вже проходить лікування нейролептиками перорально, рекомендується, якщо можливо, спочатку припинити лікування іншим нейролептиком, поступово знижуючи дозу протягом одного тижня. Лікування препаратом Лепонекс® може бути розпочато, як описано вище, не раніше ніж через 24 годин після повного припинення прийому іншого нейролептику.

Ризик рецидиву суїцидальних спроб

Рекомендації з дозування та способу застосування такі ж, як і при лікуванні стійкої до терапії шизофренії.

Психотичні розлади протягом терапії хвороби Паркінсона

Початкова доза не повинна перевищувати 12,5 мг/добу (половина 25 мг таблетки), прийнята як разова доза ввечері. Подальші збільшення дози повинні бути на 12,5 мг, з максимальним збільшенням у 2 рази на тиждень до 50 мг – дози, яка не повинна бути досягнута до кінця 2 тижня. Загальну добову дозу слід переважно приймати одноразово ввечері.

Середня ефективна доза, як правило, становить від 25 мг до 37,5 мг/добу. Якщо лікування протягом принаймні одного тижня у дозі 50 мг/добу не забезпечує задовільної терапевтичної відповіді, дозу можна обережно збільшувати на 12,5 мг на тиждень.

Дозу 50 мг/день слід перевищувати тільки у виняткових ситуаціях, а максимальна доза ніколи не повинна перевищувати 100 мг/добу.

Збільшення дози слід обмежити або припинити, якщо виникає ортостатична гіпотензія, надмірний седативний ефект або сплутаність свідомості. Артеріальний тиск необхідно контролювати протягом перших тижнів лікування.

Коли повна ремісія психотичної симптоматики триває протягом принаймні 2 тижнів, можна збільшити дозу нейролептику, якщо збільшення базується на моторному статусі. Якщо цей підхід призводить до рецидиву психотичних симптомів, дозу Лепонексу® можна збільшити з приростами 12,5 мг/тиждень до максимальної дози 100 мг/добу, приймаючи у вигляді разової дози або за два прийоми.

Закінчення терапії

Рекомендується поступове зниження дози на 12,5 мг принаймні за 1 тиждень (краще – за два тижні).

Лікування слід негайно припинити при виникненні нейтропенії чи агранулоцитозу. В цій ситуації ретельний психічний контроль за пацієнтом потрібен, оскільки симптоми можуть швидко відновитися.

Застосування пацієнтам літнього віку

Рекомендується починати лікування з особливо низької дози препарату (у перший день – 12,5 мг одноразово) з подальшим підвищенням дози не більше ніж на 25 мг на добу.

Застосування пацієнтам із серцево-судинними порушеннями

Рекомендується починати лікування з низької дози препарату (у перший день – 12,5 мг один раз на добу) з подальшим повільним та невеликим підвищенням дози.

Застосування пацієнтам із нирковою недостатністю

Для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю початкова доза препарату повинна становити у перший день – 12,5 мг один раз на добу з подальшим повільним та невеликим підвищенням дози.

Застосування пацієнтам із печінковою недостатністю

Пацієнти з печінковою недостатністю повинні застосовувати препарат з обережністю та регулярно моніторувати показники функції печінки.

Діти.

Безпека та ефективність лікування препаратом Лепонекс® дітей не встановлені, тому препарат не застосовують дітям

Передозування.

Відомо, що у разі гострого навмисного або випадкового передозування препаратом Лепонекс® смертність становить приблизно 12 %. Більшість летальних випадків були обумовлені серцевою недостатністю або аспіраційною пневмонією і виникли після прийому доз препарату, що перевищують 2000 мг. Були повідомлення про пацієнтів, які одужали після передозування, спричиненого прийомом понад 10000 мг. Однак у декількох дорослих пацієнтів, переважно у тих, хто раніше не застосовував Лепонекс®, прийом препарату всього лише в дозі 400 мг призвів до розвитку коматозних станів, що загрожували життю, і в одному випадку – до смерті. У дітей молодшого віку прийом 50-200 мг призводив до вираженого седативного ефекту або коми, але без летального наслідку.

Ознаки та симптоми.

Сонливість, летаргія, кома, арефлексія, сплутаність свідомості, галюцинації, збудження, делірій, екстрапірамідні симптоми, підвищення рефлексів, судоми; підвищене слиновиділення, розширення зіниці, нечіткість зору; коливання температури; артеріальна гіпотензія, колапс, тахікардія, аритмія; аспіраційна пневмонія, задишка, пригнічення або порушення дихання.

Лікування.

Специфічний антидот невідомий. Показані такі неспецифічні заходи: негайне та повторне промивання шлунка та/або подальше введення активованого вугілля протягом шести годин після застосування препарату. Перитонеальний діаліз та гемодіаліз навряд чи будуть ефективними; кардіореспіраторна інтенсивна терапія (ЕКГ, постійний моніторинг); постійний контроль електролітів та кислотно-лужної рівноваги. Застосування епінефрину слід уникати при лікуванні артеріальної гіпотензії через можливість розвитку ефекту «зворотного епінефрину».

При антихолінергічному ефекті застосовують парасимпатоміметичні агенти фізостигміну (проникає через гематоенцефалічний бар'єр), піридостигмін або неостигмін.

При аритмії застосовують препарати калію, бікарбонат калію або дигіталіс залежно від симптомів; хінідин або прокаїнамід протипоказані.

При артеріальній гіпотензії проводять інфузію альбуміну або плазмозамінників. Допамін або ангіотензин є найбільш ефективними стимуляторами. Адреналін та інші бета-симпатоміметики протипоказані (можливе збільшення вазодилатації).

У разі судом застосовують діазепам внутрішньовенно або фенітоїн внутрішньовенно повільно. Барбітурати тривалої дії протипоказані.

Через можливість розвитку затримки реакцій за пацієнтом слід спостерігати протягом щонайменше 5 днів.

Побічні реакції.

Здебільшого профіль небажаних явищ при застосуванні клозапіну є передбачуваним завдяки його фармакологічним властивостям. Важливим винятком є здатність препарату спричинити розвиток агранулоцитозу. Через цей ризик призначення препарату обмежується застосуванням для лікування шизофренії, резистентної до лікування іншими лікарськими засобами, та психозу, що спостерігається в ході терапії хвороби Паркінсона, у разі, якщо стандартне лікування виявилось неефективним. Хоча моніторинг за показниками крові є важливою частиною спостереження за пацієнтами, які отримують клозапін, лікар

повинен знати про інші рідкісні, але серйозні небажані реакції, що можуть бути діагностовані на ранніх стадіях розвитку тільки шляхом ретельного спостереження за пацієнтом та опитування пацієнта, з метою запобігання захворюваності та смертності.

Для оцінки частоти виникнення різних побічних реакцій використані такі критерії: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10000, <1/1000); дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна оцінити на основі наявних даних). Частоту було визначено на основі спонтанних повідомлень та звітів клінічних досліджень.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Часто: зниження загальної кількості лейкоцитів, нейтропенія, еозинофілія, лейкоцитоз.

Нечасто: агранулоцитоз.

Рідко: анемія, лімфопенія.

Дуже рідко: тромбоцитопенія, тромбоцитоз.

Гранулоцитопенія та/або агранулоцитоз є можливими ускладненнями терапії Лепонексом®. Хоча агранулоцитоз у більшості випадків минає після відміни лікування, він може призвести до сепсису та виявитися смертельним. Для попередження розвитку агранулоцитозу, небезпечного для життя, необхідно швидко відмінити прийом Лепонексу®. Для того потрібно регулярно контролювати кількість лейкоцитів крові.

У таблиці 3 наведено розрахункову частоту агранулоцитозу¹ для кожного періоду лікування препаратом Лепонекс®.

Таблиця 3

Період лікування

Частота агранулоцитозу на 100000 людино-тижнів² спостереження

Тижні 0-18

32,0

Тижні 19-52

2,3

¹ Дані за період 1989–2001 рр., що були отримані з реєстру Служби моніторингу за пацієнтами, які приймають препарат Лепонекс[®], у Великобританії.

² Сума окремих одиниць часу, протягом якого пацієнти (виходячи з даних реєстру) отримували Лепонекс[®], перш ніж у них розвинувся агранулоцитоз. Наприклад, 100000 людино-тижнів можна було спостерігати у 1000 пацієнтів, які були внесені до реєстру за 100 тижнів ($100 \times 1000 = 100000$), або у 200 пацієнтів, які були внесені до реєстру за 500 тижнів ($200 \times 500 = 100000$), перш ніж у них розвинувся агранулоцитоз.

Кумулятивна частота агранулоцитозу, дані про яку були отримані з реєстру Служби моніторингу за пацієнтами, які приймають препарат Лепонекс[®], у Великобританії (0-11,6 років між 1989 і 2001 роками) становить 0,78 %. Більшість випадків (близько 70%) спостерігаються протягом перших 18 тижнів лікування.

Порушення обміну речовин

Часто – дуже часто: збільшення маси тіла.

Рідко: порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет, навіть у тих пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету.

Дуже рідко: тяжка гіперглікемія, кетоацидоз, гіперосмолярна кома, навіть у тих пацієнтів, які в анамнезі не мали гіперглікемії або цукрового діабету; гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія.

Під час лікування клозапіном зрідка повідомлялося про порушення толерантності до глюкози та/або розвиток або загострення цукрового діабету. Дуже рідко у пацієнтів, які раніше в анамнезі не мали гіперглікемії та які отримували лікування препаратом Лепонекс[®], були зареєстровані випадки тяжкої гіперглікемії, що іноді призводила до розвитку кетоацидозу/гіперосмолярної коми. Рівні глюкози поверталися до нормальних значень у більшості пацієнтів після припинення лікування Лепонексом[®]; при повторному призначенні препарату іноді гіперглікемія спостерігалася знову. Хоча більшість пацієнтів мали фактори ризику розвитку інсулін-незалежного цукрового діабету, випадки гіперглікемії також були зареєстровані у пацієнтів, у яких про фактори ризику нічого не було відомо.

Порушення психіки

Часто: дизартрія.

Нечасто: дисфемія.

Рідко: занепокоєння, збудження.

З боку нервової системи

Дуже часто: сонливість та седативний ефект, запаморочення.

Часто: нечіткість зору, головний біль, тремор, ригідність м'язів, акатизія, екстрапірамідальні симптоми, епілептичні напади, судоми, міоклонічні посмикування.

Рідко: сплутаність свідомості, делірій.

Дуже рідко: пізня дискінезія, obsесивно-компульсивні симптоми.

Лепонекс[®] може спричиняти зміни показників ЕЕГ, включаючи комплекси спайків та хвиль. Препарат знижує судомний поріг залежно від дози та може спричинити міоклонічні судоми або генералізовані напади. З більшою вірогідністю ці симптоми розвиваються при швидкому збільшенні дози та у пацієнтів з епілепсією, яка була раніше. В таких випадках необхідно зменшити дозу та у разі необхідності призначити протисудомну терапію. Слід уникати призначення карбамазепіну через його потенціал пригнічувати функцію кісткового мозку. Були повідомлення про виникнення судом з летальним наслідком. При призначенні інших протисудомних препаратів слід розглянути можливість фармакокінетичної взаємодії.

Рідко у пацієнтів, які отримують лікування препаратом Лепонекс[®], можливий делірій.

Дуже рідко повідомлялося про появу пізньої дискінезії у пацієнтів, які отримували лікування Лепонексом[®] разом з іншими нейролептиками. При прийомі Лепонексу[®] покращувалися симптоми пізньої дискінезії, що розвивалися на тлі прийому інших нейролептиків.

З боку органів зору

Часто: затьмарення зору.

З боку серця

Дуже часто: тахікардія.

Часто: зміни на ЕКГ.

Дуже рідко: кардіоміопатія, зупинка серця.

Можливі тахікардія та ортостатична гіпотензія з/без синкопе, особливо у перші тижні лікування. Поширеність і тяжкість артеріальної гіпотензії залежать від швидкості та величини титрування дози препарату. Під час застосування Лепонексу® повідомлялося про випадки циркуляторного колапсу як результат тяжкої артеріальної гіпотензії, що була пов'язана, зокрема, зі стрімким титруванням дози препарату, з можливими серйозними наслідками зупинки серця або дихання.

У незначній кількості пацієнтів, які отримували лікування препаратом Лепонекс®, спостерігалися зміни показників ЕКГ, схожі на зміни, що спостерігалися при застосуванні інших антипсихотичних препаратів, у тому числі пригнічення сегменту S-T та згладжування або інверсія T-хвилі, які поверталися до норми після припинення застосування препарату Лепонекс®. Клінічне значення цих змін залишається неясним. Однак, такі порушення були виявлені у пацієнтів з міокардитом, що слід взяти до уваги.

Були отримані окремі повідомлення про аритмію, перикардит/перикардіальний випіт та міокардит, які іноді були летальними.

У більшості випадків міокардит спостерігався протягом перших 2-х місяців від початку лікування препаратом Лепонекс®. Кардіоміопатія, в цілому, розвивалася в ході лікування пізніше.

Одночасно з деякими випадками міокардиту (близько 14%) та перикардиту/перикардіального випоту були зареєстровані випадки еозинофілії; проте на даний час залишається невідомим, чи є еозинофілія надійним провісником розвитку кардиту.

Ознаки та симптоми міокардиту або кардіоміопатії включають стійку тахікардію стані спокою, відчуття серцебиття, аритмію, біль у грудній клітці та інші ознаки і симптоми серцевої недостатності (наприклад нез'ясована втомлюваність, задишка, тахіпноє) або симптоми, що імітують інфаркт міокарда. Інші симптоми, що можуть бути присутніми на додаток до вищевказаних симптомів, включають грипоподібні симптоми.

Випадки раптової, нез'ясованої смерті, як відомо, зустрічаються серед психічно хворих пацієнтів, які отримують звичайні антипсихотичні препарати, а також серед психіатричних пацієнтів, які не отримують лікування. Такі випадки смерті зустрічалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Лепонекс®, дуже рідко.

У дуже рідкісних випадках були зареєстровані явища шлуночкової тахікардії та подовження інтервалу QT, що можуть бути пов'язані зі шлуночковою тахікардією типу «пірует», хоча переконливий причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу не виявлений.

З боку судинної системи

Часто: артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, синкопе.

Рідко: тромбоемболія.

Частота невідома: венозна тромбоемболія.

З боку дихальної системи

Рідко: аспірація їжі (потрапляння в дихальні шляхи) пневмонія та інфекції нижнього відділу дихальних шляхів, які можуть бути летальними

Дуже рідко: пригнічення або зупинки дихання з або без циркуляторного колапсу.

З боку травної системи

Дуже часто: запор, гіперсалівація.

Часто: нудота, блювання, анорексія, сухість у роті.

Рідко: дисфагія.

Дуже рідко: збільшення слинної залози, непрохідність кишечника, паралітична кишкова непрохідність, затримка калу.

Аспірація їжі може виникнути у пацієнтів з дисфагією або внаслідок гострого передозування препарату.

З боку печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози

Часто: підвищення печінкових ферментів.

Рідко: гепатит, холестатична жовтяниця, панкреатит.

Дуже рідко: фульмінантний некроз печінки.

Частота невідома: печінки

У разі, якщо розвивається жовтяниця, застосування препарату Лепонекс® слід припинити. У рідкісних випадках повідомлялося про розвиток гострого панкреатиту.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже рідко: шкірні реакції.

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Часто: нетримання сечі, затримка сечі.

Дуже рідко: інтерстиціальний нефрит.

З боку репродуктивної системи

Дуже рідко: пріапізм.

Загальні порушення

Часто: стомленість, підвищення температури тіла, доброякісна гіпертермія, порушення регуляції потовиділення та температури тіла.

Нечасто: злоякісний нейролептичний синдром.

Дуже рідко: раптова смерть з нез'ясованих причин, реакції гіперчутливості.

Випадки злоякісного нейролептичного синдрому (ЗНС) були зареєстровані у пацієнтів, які отримували Лепонекс® або у вигляді монотерапії, або в комбінації з препаратами літію чи іншими активними речовинами, що впливають на функції ЦНС.

Повідомлялося про випадки розвитку гострих реакцій відміни препарату

Лабораторні показники

Рідко: підвищення рівня креатинфосфокінази.

Захворювання під час вагітності, у післяпологовий та перинатальний періоди

Частота невідома: синдром відміни препарату у новонароджених.

Також зі спонтанних повідомлень та літературних джерел повідомлялося про виникнення нижчезазначених небажаних реакцій, частоту яких визначено як невідомо.

З боку імунної системи

Набряк Квінке, лейкоцитокластичний васкуліт

З боку нервової системи

Холінергічний синдром (після раптової відміни препарату); зміни ЕЕГ, плевротонус.

З боку серця

Інфаркт міокарда, що може призводити до летального наслідку; стенокардія.

З боку дихальної системи

Закладеність носа.

З боку травної системи

Діарея; дискомфорт у животі/печія/диспепсія, коліт.

З боку м'язової системи

М'язові спазми; м'язова слабкість; міальгія, системний червоний вовчак.

З боку печінки, жовчовивідних шляхів

Печінковий стеатоз; печінковий некроз; гепатотоксичність; гепатофіброз; цироз печінки; порушення функцій печінки, включаючи гепатоцелюлярні, холестатичні або змішані ураження печінки, печінкова недостатність, яка може бути летальною, та потребує трансплантацію печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Порушення пігментації

З боку нирок і сечовивідних шляхів

Нічний енурез; ниркова недостатність.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Ретроградна еяколяція.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C.

Упаковка.

По 10 таблеток у блистері; по 5 блистерів в упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Новартіс Фармасьютикалс ЮК Лтд, Великобританія/

Novartis Pharmaceuticals UK ~~td~~, United Kingdom.

2. Новартіс Сағлік, Гіда ве Тарім Урунлері Сан. Ве Тік. А.С., Туреччина/
Novartis Sağlık Gıda Ve Tarım Ürünleri San. Ve Tic. A.Ş., Turkey.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1. Вімблхерст Род, Хоршем, Західний Сьюсекс, RH12 5AB, Великобританія/
Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, United Kingdom.
2. Йенісехір Мах Дедепаза Кад № 17 (11. Сок № 2), Курткой, Стамбул, TR 34912, Туреччина/
Yenisehir Mah Dedepasa Cad No 17 (11. Sok No. 2), Kurtkoy, İstanbul, TR 34912, Turkey.