

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LEPONEX таблетки от 25 mg

LEPONEX таблетки от 100 mg

ПРОДУКТ	
Приложение към разрешение за употреба №	11-13329, 11-13330 13.06.06г.
698/06.06.06	Мерц

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

- с шизофрения, които не отговарят или не понасят лечението с антипсихотични лекарства или са с психоза при болест на Паркинсон, когато всички останали терапевтични стратегии са били неуспешни (вж. точка 4.1).
- които първоначално имат нормален брой левкоцити (левкоцити $\geq 5000/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) и АБН $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)), и
- при които редовно може да се определят общия брой левкоцити и абсолютния брой неутрофилите (АБН) както следва: всяка седмица през първите 18 седмици от терапията и поне веднъж на всеки 4 седмици след това, по време на лечението. Мониторирането трябва да продължи по време на лечението и 4 седмици след пълното прекратяване приема на Leponex.

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

Leponex трябва да се унищожава под строг медицински контрол, в съответствие с официалните препоръки.

Миокардит

Clozapine е свързан с повишен риск от миокардит, който в редки случаи е бил фатален. Повишеният риск от миокардит е най-голям през първите 2 месеца от лечението. Рядко се съобщават също и случаи на фатална кардиомиопатия.

Миокардит или кардиомиопатия трябва да се имат предвид при пациентите, които получават персистираща тахикардия в покой, особено през първите 2 месеца от началото на лечението и/или палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт.

Ако се подозира миокардит или кардиомиопатия лечението с Leponex трябва бързо да се спре и пациентът незабавно да се насочи към кардиолог.

Пациентите, които развиват clozapine-индуциран миокардит или кардиомиопатия не трябва да получават повторно clozapine.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа 25 mg или 100 mg clozapine.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1. Списък на помощните вещества.



3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Таблетка от 25 mg:

Жълта, кръгла, плоска таблетка със скосен ръб. Надпис "L/O" с наклонена черта от едната страна и "SANDOZ" под формата на кръг от другата.

Таблетка от 100 mg:

Жълта, кръгла, плоска таблетка със скосен ръб. Надпис "Z/A" с наклонена черта от едната страна и "SANDOZ" в една линия от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Леропех е показан при пациенти с резистентна на лечение шизофрения, които имат тежки, неповлияващи се от лечение нежелани реакции от други антипсихотични лекарства, включително атипични антипсихотици.

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

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

4.2 Дозировка и начин на употреба

Дозировката трябва да бъде определяна индивидуално. При всеки пациент трябва да се прилага най-ниската ефективна доза.

Започването на лечението с Леропех трябва да бъде ограничено до пациентите с левкоцитен брой $\geq 500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) и АБН $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) в рамките на референтните стойности.

Промените на дозата са показани при пациенти, които получават едновременно и лекарствени продукти, които показват фармакодинамични и фармакокинетични взаимодействия с Леропех, като бензодиазепини и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Препоръчват се следните дози:

Пациенти с резистентна на лечение шизофрения

Начална терапия

12,5 mg (половината от таблетката от 25 mg) веднъж или два пъти на ден през първия ден последвана от една или две таблетки от 25 mg 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 запази дневната доза може допълнително да се повиши постепенно с 50 до 100 mg през интервали от половин или, за предпочитане, една седмица.



Употреба при пациенти в напреднала възраст

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

Употреба при деца

Безопасността и ефикасността на Leronex при деца под 16 годишна възраст не е установена. Не трябва да се прилага при тази група пациенти, докато не се получат допълнителни данни.

Терапевтичен обхват на дозата

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

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 нарастване на дозата (т.е. не повече от 100 mg) 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 ефективност 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.

Приключване на терапията

В случай на планирано прекратяване на терапията с Leronex се препоръчва понижаване на дозата за период от 1 до 2 седмици. Ако се налага внезапно спиране на лекарството, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за възникване на реакции при спиране на лечението (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Повторно започване на терапия

При пациентите, при които интервалът от последната доза Leronex е повече от 2 дни, лечението трябва да се възобнови с доза от 12,5 mg (половината от таблетката от 25 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 обаче, ако пациентът е получил преди спиране на дишането или сърдечната дейност с началната доза (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба), но след това дозата е била титрирана успешно до терапевтичната, повторното титриране трябва да се извърши изключително внимателно.

Преминане от предхождаща антипсихотична терапия на лечение с Leronex

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

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

Началната доза не трябва да превишава 12,5 mg/ден (половината от таблетката от 25 mg), приемана вечер. Последващите повишения на дозата трябва да бъдат с по-малко от 12,5 mg/ден.



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.

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.

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 седирание или обърканост. През първите седмици от лечението трябва да се следи артериалното налягане .

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 Леропех може да се повиши с по 12,5 mg/седмица до максимум 100 mg/ден, приемани в една или две отделни дози (виж 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, както е показано в точка 4.4 (Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). В този случай от основно значение е внимателното проследяване на психиатричния статус на пациента, тъй като симптомите могат бързо да се появят отново.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.
- 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 индуцирана от Леропех агранулоцитоза.
- Нарушена функция на костния мозък.
- Неконтролирана епилепсия.
- Алкохолна или друг вид токсична психоза, 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.
- Лечението с Леропех не трябва да се започва заедно с лекарства, за които е известно, че имат значителен потенциал да причинят агранулоцитоза. Не се препоръчва едновременната употребата на антипсихотични лекарства с удължено освобождаване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Леропех може да причини агранулоцитоза. Честотата на агранулоцитозата и смъртността сред развилите агранулоцитоза намаляха значително след въвеждането на мониторинга на броя на левкоцитите и АБН. Следните предпазни мерки са задължителни и трябва да се извършват съгласно с официалните препоръки.



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

- които първоначално имат нормален брой левкоцити (левкоцити $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) и АБН $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)), и
- при които редовно могат да се определят общия брой левкоцити и АБН, всяка седмица през първите 18 седмици и поне на всеки 4 седмици след това. Мониторирането трябва да продължи по време на лечението и 4 седмици след пълното прекратяване приема на Leronex.

Преди започване на лечението с clozapine трябва да се вземе кръвна проба (виж "агранулоцитоза") да се снимат анамнеза и физикален преглед. Пациентите с анамнеза за сърдечно заболяване и абнормен сърдечен статус от физикалния преглед трябва да бъдат насочени към специалист за допълнителни изследвания, които могат да включват ЕКГ, и пациентите трябва да бъдат лекувани единствено, ако очакваните ползи явно превишават рисковете (вж. точка 4.3). Лекуващият лекар трябва да обмисли извършването на ЕКГ преди лечението.

Лекуващите лекари трябва да спазват изцяло необходимите мерки за безопасност.

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

Незабавното спиране приложението на Leronex е задължително или ако левкоцитния брой е под $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) или АБН е под $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) в който и да е момент от лечението с Leronex. Пациентите, при които Leronex е спрял в резултат или на понижен левкоцитен брой или понижен АБН не трябва да получават повторно Leronex.

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

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

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

Мониториране на левкоцитния брой и АБН

Общият левкоцитен брой и диференциалната кръвна картина трябва да се определят в рамките на 10 дни преди започване на лечение с Leronex, за да е сигурно, че само пациенти с нормален левкоцитен брой и АБН (брой левкоцити $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$)) ще получават лекарството. След започване на лечението с Leronex броят на левкоцитите и АБН трябва да се мониторира всяка седмица през първите 18 седмици и поне на всеки четири седмици след това.



Мониторингът трябва да продължи по време на лечението и за 4 седмици след пълното спиране на Leronex или до настъпване на възстановяване на хематологичните показатели (виж по-долу Нисък левкоцитен брой/АБН). При всяка консултация на пациента трябва да се напомня да се свърже незабавно с лекуващия лекар, ако започне развитието на някакъв вид инфекция, повишена температура, възпалено гърло и други грипоподобни симптоми.

Нисък левкоцитен брой/АБН

Ако по време на лечението с Leronex левкоцитният брой спадне между $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) и $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) или АБН между $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) и $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), хематологични изследвания трябва да се извършват поне два пъти седмично, докато левкоцитният брой и АБН на пациента се стабилизират съответно в границите $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{L}$) и $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{L}$) или над тях.

Незабавното спиране на лечението с Leronex е задължително ако левкоцитният брой е под $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) или АБН е под $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), в който и да е момент от лечението с Leronex. Левкоцитният брой и диференциалната кръвна картина след това трябва да се определят ежедневно и пациентите трябва внимателно да се следят за появата на грипоподобни симптоми или на симптоми, предполагащи инфекция. Препоръчва се потвърждаване на стойностите на хематологичните показатели чрез кръвни проби от два последователни дни. Въпреки това Leronex трябва да се спре след получаване на първите показатели.

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

Брой кръвни клетки		Необходими действия
Левкоцити/ mm^3 (/L)	АБН/ mm^3 (/L)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Да се продължи лечението с Leronex
$3000\text{-}3500$ ($3,0 \times 10^9\text{-}3,5 \times 10^9$)	$1500\text{-}2000$ ($1,5 \times 10^9\text{-}2,0 \times 10^9$)	Да се продължи лечението с Leronex, да се вземат кръвни проби два пъти седмично до стабилизиране на броя на кръвните клетки или повишаването му
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Незабавно да се прекрати лечението с Leronex, да се вземат кръвни проби ежедневно до изчезване на хематологичното нарушение, да се следи за инфекции. Да не се дава повторно лекарството.

Ако Leronex е бил спрян и се появи ново намаление на левкоцитния брой под $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) или АБН спадне под $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$), поведението при това състояние трябва да се ръководи от специалист хематолог.

Спиране на лечението поради хематологични причини

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

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

Спиране на лечението поради други причини

Левкоцитният брой и АБН на пациентите, които са получавали Leronex в продължение на повече от 18 седмици и лечението им е било прекъснато за повече от 3 дни, не по-малко от 4 седмици, трябва да бъде контролиран ежеседмично за още 6 седмици. Ако се развие хематологично нарушение трябва да се спазват отново интервалите на мониториране не по-дълги от 4 седмици. Ако лечението с Leronex е било спряно за 4 или повече седмици, се



налага мониториране за следващите 18 седмици от лечението и дозата трябва да се титрира отново (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на употреба).

Други специални предпазни мерки

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

В случай на **еозинофилия** се препоръчва спиране на лечението с Leronex, ако броят на еозинофилите се повиши над $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$). Терапията трябва да се възобнови единствено след като броят на еозинофилите спадне под $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$).

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

По време на лечението с Leronex може да възникне **ортостатична хипотония**, с 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 съвместна употреба с бензодиазепин или антипсихотично средство (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие) и по време на първоначалното титриране във връзка с бързо увеличаване на дозата, а в много редки случаи те могат да възникнат след първата доза. Затова пациентите, започващи лечение с Leronex, 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.

Анализът на базата данни за безопасност предполага, че употребата на Leronex е свързана с повишен риск от **миокардит**, предимно, но не единствено, през първите две месеца от началото на лечението. Някои от случаите на миокардит са били фатални. Съобщават се също случаи на **перикардит/перикарден излив** и кардиомиопатия във връзка с употребата на Leronex като и сред тях има случаи на фатален изход. При пациентите, които получават персистираща тахикардия в покой, особено през първите два месеца от лечението и/или палпитации, аритмии, гръдна болка и други признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност (напр. необяснима умора, диспнея, тахипнея) или симптоми, които наподобяват миокарден инфаркт, трябва да се подозират миокардит или кардиомиопатия. Други възможни симптоми освен горепосочените са грипopodobните симптоми. Ако се подозират миокардит или кардиомиопатия, лечението с Leronex трябва бързо да се спре и пациентът незабавно да се насочи към кардиолог.

Пациентите с индуцирани от clozapine миокардит или кардиомиопатия не трябва да получават повторно Leronex.

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

Пациентите със стабилни предхождащи чернодробни заболявания могат да получават лечение с Leronex, но изискват редовни изследвания на чернодробната функция. Изследванията на чернодробна функция трябва да се извършват при пациентите, при които по време на лечението с Leronex се развиват симптоми на възможно **нарушение на чернодробната функция**, като гадене, повръщане и/или безапетитие. Ако повишените стойности е клинично значимо (повече от 3 пъти над горната референтна граница) или се появят симптоми на жълтеница, лечението с Leronex трябва да се прекрати. То може да се възобнови (вж. "Повторно започване на терапия" в точка 4.2) единствено, ако резултатите



от тестовете за чердробната функция са нормални. В такива случаи чердробната функция трябва да се проследява внимателно след повторното включване на лекарството.

Leropex оказва антихолинергично действие, което може да доведе до нежелани реакция в организма. Препоръчва се внимателното проследяване за **уголемяване на простата и тесногълна глаукома**. Вероятно поради антихолинергичните му свойства Leropex е свързан с различни по степен **нарушения на тънкочревната перисталтика, от констипация до чревна обструкция, заклещване на червата и паралитичен илеус** (виж точка 4.8 Нежелани реакции). Рядко тези случаи са имали фатален изход. Необходими са особени грижи при пациентите, които получават съпътстващи лекарства, за които е известно, че причиняват констипация (особено тези с антихолинергични свойства като някои антипсихотици, антидепресанти и антипаркинсонови лекарства), имат анамнеза за заболяване на дебелото черво или хирургични намеси в долните етажи на корема, тъй като при тези условия те могат да екзацербират. Жизненоважно е тази констипация да бъде разпознана и активно лекувана.

По време на лечението с Leropex пациентите могат да получат преходни повишения на температурата над 38°C, най-често през първите 3 седмици от лечението. Този фебрилитет обикновено е бенигнен. В някои случаи той може да е свързан с повишение или понижение на левкоцитния брой. Пациентите с фебрилитет трябва да се оценяват внимателно, за да се изключи възможността за подлежаща инфекция или развитие на агранулоцитоза. При наличие на висока температура трябва да се има пред вид възможността за развитие на **малигнен невролептичен синдром (МНС)**.

Рядко се съобщават случаи на **наушен глюкозен толеранс и/или развитие или влошаване на съществуващ захарен диабет** по време на лечение с clozapine. Механизмът за тази възможна асоциация не е изяснен. Много рядко се съобщават случаи на тежка **хипергликемия с кетоацидоза или хиперосмоларна кома** при пациентите без предхождаща анамнеза за хипергликемия, някои от които са били фатални. Данните за проследяването показват, че спирането на clozapine води до отзвучаване на **наушения глюкозен толеранс**, а повторното въвеждане на clozapine води до повторната му поява. При пациентите, при които активното лекарствено лечение на хипергликемията е било неуспешно, трябва да се има пред вид спирането на лечението с clozapine.

Тъй като Leropex може да доведе до **тромбоемболизъм**, трябва да се избягва **обездвижването на пациентите**.

Съобщават се остри реакции при спиране на лечението след внезапно преустановяване приема на clozapine и затова се препоръчва **постепенното му спиране**. Ако се налага внезапно спиране (напр. поради левкопения) пациентът трябва да се наблюдава внимателно за повторна поява на психотични симптоми и симптоми, свързани с рикошетен холинергичен ефект като обилно потене, главоболие, гадене, повръщане и диария.

Употреба при пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се започване на лечението при хора в напреднала възраст с по-ниска доза (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на употреба).

При лечение с Leropex може да се развие ортостатична хипотония и има съобщения за тахикардия, която може да е продължителна. Хората в напреднала възраст, особено тези с нарушена сърдечно-съдова функция, могат да са по-податливи на тези ефекти.

Пациентите в напреднала възраст могат да са също особено податливи на антихолинергичните ефекти на Leropex като задръжка на урина и констипация.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания за едновременно приложение

Лекарствата, за които е известно, че притежават значителен потенциал да потиснат функцията на костния мозък, не трябва да се използват заедно с Leronex (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Антипсихотичните лекарствени продукти с удължено освобождаване (които имат миелосупресивен потенциал) не трябва да се използват заедно с Leronex, тъй като не могат да се изчистят бързо от организма, когато това може да се наложи, напр. неутропения (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Не трябва да се употребява алкохол заедно с Leronex поради възможния потенциал за седирание.

Предпазни мерки, включително промени в дозата

Leronex може да засили централните ефекти на лекарствата, потискащи ЦНС, като наркотици, антихисамини и бензодиазепини. Препоръчва се особено внимание, когато се започва лечение с Leronex при пациенти, получаващи бензодиазепини или друго психотропно лекарство. Такива 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 могат да се предотвратят рязкото влошаване на сърдечната дейност или дишането чрез промяна на дозата.

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

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

Съпътстващото приложение на лекарства, за които е известно, че инхибират активността на цитохром P450 изоензимите, може да повиши нивата на clozapine и да се наложи намаляване на дозата на clozapine, за да се предотвратят нежеланите реакции. Това е по-важно за инхибиторите на CYP 1A2 като кофеин (виж по-долу) и селективния инхибитор на обратното захващане на серотонина fluvoxamine. Някои от останалите инхибитори на обратното захващане на серотонина като fluoxetine, paroxetine и в по-малка степен sertaline са инхибитори на CYP 2D6 и в резултат на това са по-малко вероятни съществени взаимодействия с clozapine. Подобно на това са малко вероятни фармакокинетични взаимодействия с инхибитори на CYP 3A4 като азолови антимикотици, cimetidine, erythromycin и протеазни инхибитори, въпреки че такива се съобщават. Тъй като плазмената концентрация на clozapine 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 clozapine при промяна в навичките за прием на кофеинсъдържащи течности. В случаи на внезапно спиране на тютюнопушенето плазмената концентрация на clozapine може да се повиши и така да доведе до зачестяване на нежеланите реакции.

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

Съвместното приложение с лекарства, за които е известно, че индуцират цитохром P450 изоензимите, може да понижи плазмените нива на clozapine 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 clozapine, включват например carbamazepine (да не се използва заедно с clozapine, поради миелосупресивен потенциал), phenytoin и rifampicin. Известните индуктори на CYP1A2 като omeprazole могат да доведат до понижени нива на clozapine. Възможността за понижена ефикасност на clozapine трябва да се има пред вид, ако той се използва в комбинация с тези лекарства.

Други

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

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

Препоръчително е повишено внимание при пациентите, получаващи съпътстващо лечение с други лекарства, които са или инхибитори или индуктори на цитохром P450 изоензимите. Досега не са наблюдавани никакви клинично значими взаимодействия с трициклични антидепресанти, фенотиазини и тип 1_C антиаритмични лекарства, за които е известно, че се свързват с цитохром P450 2D6.

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

Таблица 1.: Справка за най-честите лекарствени взаимодействия с Leronex		
Лекарство	Взаимодействия	Коментар
Потискащи костния мозък лекарства (напр. carbamazepine, chloramphenicol, сулфонамиди (напр. cotrimoxazole), пиразолонови аналгетици (напр. phenylbutazone), penicillamine, цитотоксични лекарства и дългодействащи инжекционни антипсихотици	повишава риска и/или тежестта на потискането на костния мозък	Leronex не трябва да се използва заедно с други лекарства с известен потенциал да потискат функцията на костния мозък (вж. точка 4.3 Противопоказания)
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 ниска, 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 Leronex се включи към установена схема с бензодиазепини.
Антихолинергични лекарства	Leronex потенцира действието на тези лекарства в резултат на кумулиране на антихолинергичните ефекти.	Да се наблюдават пациентите за антихолинергични нежелани реакции, като констипация, особено при употреба с цел контрол на

		хиперсаливацията.
Антихипертензивни лекарства	Leronex може да потенциира хипотензивните ефекти на тези лекарства поради симпатиколитичните му ефекти	Препоръчва се повишено внимание, когато Leronex 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, MAO-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 Leronex се използва съвместно с други ЦНС активни лекарства. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможните адитивни ефекти и затова да не шофират или работят с машини
Лекарства, свързващи се в голяма степен с белтъците (напр. warfarin и digoxin)	Leronex може да причини повишение на плазмените концентрации на тези лекарства поради изместването им от плазмените белтъци	Пациентите трябва да се мониторира за възникване на нежелани реакции, свързани с тези лекарства, и дозите на свързващото се с белтъците лекарство да се променят, ако е необходимо
Phenytoin	Включването на Phenytoin към терапевтичната схема с Leronex може да причини понижаване на плазмените концентрации на clozapine	Ако трябва да се използва phenytoin пациентът трябва внимателно да се проследява за влошаване или възобновяване на психотичните симптоми
Lithium	Съвместната употреба може да повиши риска от развитие на малигнен невролептичен синдром (МНС)	Да се наблюдава за признаци и симптоми на МНС

4.6 Бременност и лактация

Бременност

Налице са ограничени клинични данни за приложение на Leronex при бременни.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. 5.3). Необходимо е повишено внимание, когато лекарството се предписва на бременни жени.

Лактация

Проучванията при животни предполагат, че clozapine се екскретира в кърмата и оказва влияние върху кърмачето. Затова майките, получаващи Leronex, не трябва да кърмят.

Жени в детородна възраст

Възможно е възвръщане на редовната менструация в резултат на преминаване от лечение с други антипсихотици към Leronex. Затова трябва да се осигурят адекватни контрацепции при жени в детородна възраст.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Благодарение на способността на Lеропех да предизвиква седирание и да понижава прага на гърчовете трябва да се избягват дейности като шофиране и работа с машини, особено в началните седмици от лечението.

4.8 Нежелани реакции

В по-голямата си част профилът на нежеланите реакции на clozapine е предсказуем като се изхожда от фармакологичните му свойства. Важно изключение е тенденцията да предизвиква агранулоцитоза (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). Поради този риск употребата му се ограничава до случаи на резистентна на лечение шизофрения и психоза, възникваща в хода на болестта на Паркинсон, когато стандартното лечение е било неуспешно. Макар и мониторирането на кръвните показатели да е основна част от грижите за пациентите, получаващи clozapine, лекарят трябва да знае за останалите редки, но тежки нежелани реакции, които могат да се диагностицират в ранните етапи единствено чрез внимателно наблюдение и разпитване на пациента, за да се предотвратят морбидността и смъртността.

Кръвна и лимфна система

Развитието на гранулоцитопения и агранулоцитоза е риск, присъщ за лечението с Lеропех. Въпреки че обикновено агранулоцитозата е обратима при спиране на лечението, тя може да доведе до сепсис и да се окаже фатална. Тъй като се налага незабавно спиране на лекарството, за да се предотврати развитието на животозасташаваща агранулоцитоза, проследяването на левцитния брой е задължително (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). Таблица 2 по-долу обобщава изчислената честота на агранулоцитозата за всеки период от лечението с Lеропех.

Таблица 2.: Изчислена честота на агранулоцитозата¹

Лечебен период	Честота на агранулоцитозата на 100 000 пациенто-седмици ² наблюдение
Седмици 0-18	32,0
Седмици 19-52	2,3
Седмици 53 и по-нататък	1,8

¹ По данни от доживотния регистър на UK Clozaril Patient Monitoring Service между 1989 и 2001 г

² Пациенто-време е сумата от отделните единици за време, през които пациентите от регистъра са получавали Lеропех преди да развият агранулоцитоза. Например 100 000 пациенто-седмици могат да се наблюдават при 1 000 пациенти, които са били в регистъра в продължение на 100 седмици (100x1 000=100 000) или при 200 пациенти, които са били в регистъра в продължение на 500 седмици (200x500=100 000) преди да развият агранулоцитоза.

Кумулативната честота на агранулоцитозата по данни от доживотния регистър UK Clozaril Patient Monitoring Service (0-11,6 години между 1989 и 2001 г.) е 0,78%. Повечето случаи възникват през първите 18 седмици от лечението.

Метаболитни и хранителни нарушения

Рядко се съобщават нарушен глюкозен толеранс и/или развитие или влошаване на захарен диабет при лечение с clozapine. В много редки случаи се съобщава за тежка хипергликемия, водеща до кетоацидозна/хиперосмоларна кома, при пациенти на лечение с Lеропех без предхождаща анамнеза за хипергликемия. Нивата на глюкозата се нормализират при повечето пациенти след спиране на Lеропех и в малък брой случаи хипергликемията се



появява отново след повторно започване на лечение. Въпреки че повечето пациенти са имали рискови фактори за неинсулин зависим захарен диабет, хипергликемия се открива и при пациенти без известни рискови фактори (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Нарушения на нервната система

Най-честите наблюдавани нежелани реакции включват сънливост/седиране и замаяност.

Leronep може да причини ЕЕГ промени, включително поява на комплекси от зъбци и вълни. Той понижава гърчовия праг в по дозо-зависим механизъм и може да предизвика миоклонични или генерализирани гърчове. Тези симптоми е най-вероятно да възникнат при бързо повишаване на дозата и при пациенти с предхождаща епилепсия. В такива случаи дозата трябва да се понижи и, ако е необходимо, да се започне антиконвулсивно лечение. Трябва да се избягва carbamazepine, поради възможността му да потисне функцията на костния мозък, а относно останалите антиконвулсивни лекарства трябва да се има пред вид възможността за фармакокинетични взаимодействия. В редки случаи пациентите, лекувани с Leronep, могат да изпаднат в делир.

Много рядко се съобщават случаи на късна дискинезия при пациенти на лечение с Leronep, които са били лекувани с други антипсихотични лекарства. Пациентите, при които се е развила късна дискинезия при лечение с други антипсихотици, получават подобрене докато са на лечение с Leronep.

Сърдечни нарушения

Може да се появят тахикардия и постурална хипотония със или без синкоп, особено в първите седмици от лечението. Честотата и тежестта на хипотонията зависят от скоростта и стъпката на титрирането на дозата. При лечение с Leronep се съобщава за циркулаторен колапс в резултат на тежка хипотония, свързана по-специално с агресивно титриране на дозата, с възможни тежки последствия като спиране на сърдечната дейност или дишането

Малка част от лекуваните с Leronep пациенти получават ЕКГ промени, сходни с тези, наблюдавани при други антипсихотични средства, включително депресия на ST сегмента и изравняване или инверсия на Т вълните, които се нормализират след спиране на Leronep. Клиничната значимост на тези промени не е ясна. Такива нарушения обаче са наблюдавани при пациенти с миокардит и затова трябва да се имат пред вид.

Съобщават се изолирани случаи на сърдечни аритмии, перикардит/перикардни изливи и миокардит, някои от които са били фатални. Повечето от случаите на миокардит възникват в рамките на първите два месеца след започване на терапията с Leronep. Кардиомиопатия по правило се развива по-късно в хода на лечението.

При някои случаи на миокардит (приблизително 14%) и перикардит/перикарден излив се съобщава и еозинофилия. Не е известно обаче дали еозинофилията предсказва надеждно развитието на кардит.

Признаците и симптомите на миокардита или кардиомиопатията 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 наподобяват миокарден инфаркт. Други симптоми, които могат да са налице в допълнение на горните, включват грипоподобните симптоми.

Известно е, че има случаи на внезапна необяснена смърт сред психиатричните пациенти, както при тези, които получават конвенционални антипсихотични лекарства, така и сред нелекуваните. Такива смъртни случаи се съобщават много рядко при пациентите, получаващи Leronep.

Съдови нарушения



Съобщават се редки случаи на тромбоемболизъм.

Дихателна система

Потискане или спиране на дишането се развиват много рядко, заедно с или без циркулаторен колапс (вж. точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба, и 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Стомашно-чревна система

Много често се наблюдават запек и хиперсаливация, а гадене и диария – често. Много рядко може да се развие илеус (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). Рядко лечението с Lеропех може да е свързано с дисфагия. Може да се стигне до аспирация на приетата храна при пациентите, които се представят с дисфагия, или като последствие от остро предозиране.

Хепато-билиарни нарушения

Могат да се появят преходни, асимптоматични повишения на чернодробните ензими и рядко хепатит и холестатична жълтеница. Много рядко се съобщава фулминантна чернодробна некроза. Ако се развие жълтеница лечението с Lеропех трябва да се спре (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба). В редки случаи се съобщава панкреатит.

Нарушения на бъбреците

Съобщават се изолирани случаи на интерстициален нефрит, свързани с лечението с Lеропех.

Нарушения на възпроизводителната система и млечните жлези

Получени са много редки съобщения за приапизъм.

Общи нарушения

Съобщават се случаи на малигнен невролептичен синдром (МНС) при пациенти, получаващи Lеропех самостоятелно или в комбинация с литий или други ЦНС-активни лекарства.

Съобщават се остри реакции при спиране на лечението (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Таблицата по-долу (Таблица 3) обобщава нежеланите реакции от получени от спонтанни съобщения и по време на клиничните проучвания.

Таблица 3. Изчислени честоти на възникващите при лечението нежелани реакции от доброволни съобщения и клинични проучвания

Нежеланите реакции са групирани по честота като се използват следните договорени означения: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително изолираните съобщения.

Нарушения на кръвната и лимфната системи	
Чести	Левкопения/понижен левкоцитен брой/неутропения, левкоцитоза
Нечести	Агранулоцитоза
Редки	Анемия
Много редки	Тромбоцитопения, тромбоцитемия
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Надаване на телло
Редки	Нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет



Много редки	Кетоацидоза, хиперосмоларна кома, тежка хипергликемия, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия
Психични нарушения Редки	Неспокойство, състояние на възбуда
Нарушения на нервната система Много чести Чести Редки Много редки	Сънливост/седиране, замаяност Замъглено виждане, главоболие, тремор, ригидност, акатизия, екстрапирамидни симптоми, припадъци/гърчове/миоклонуси Обърканост, делир Късна дискинезия
Сърдечни нарушения Много чести Чести Редки Много редки	Тахикардия ЕКГ промени Циркулаторен колапс, аритмии, миокардит, перикардит, перикарден излив Кардиомиопатия, спиране на сърдечната дейност
Съдови нарушения Чести Редки	Хипертония, постурална хипотония, синкоп Тромбоемболизъм
Дихателни нарушения Редки Много редки	Аспирация на приетата храна Потискане/спиране на дишането
Стомашно-чревни нарушения Много чести Чести Редки Много редки	Запек, хиперсаливация Гадене, повръщане, анорексия, сухота в устата Дисфагия Уголемяване на паротидната жлеза, чревна обструкция/паралитичен илеус/фекална обструкция
Хепато-билиарни нарушения Чести Редки Много редки	Повишени чернодробни ензими Хепатит, холестатична жълтеница, панкреатит Фулминантна чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много редки	Кожни реакции
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести Много редки	Инконтиненция на урина, ретенция на урина Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система Много редки	Приапизъм
Общи нарушения Чести Нечести Много редки	Умора, фебрилитет, доброкачествена хипертермия, нарушено потоотделяне/регулация на температурата Малигнен невролептичен синдром Внезапна необяснима смърт
Изследвания Редки	Повишена СРК



4.9 Предозиране

В случаите на остро преднамерено или случайно предозиране на Lеропех, за които има информация за изхода, смъртността към момента е около 12%. Повечето от фаталните случаи са свързани със сърдечна недостатъчност или пневмония поради аспирация и се развиват при дози над 2 000 mg. Има съобщения за пациенти, които се възстановяват от предозиране с над 10 000 mg. При малък брой възрастни индивиди обаче, особено тези, които преди това не са получавали Lеропех, 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, халюцинации, ажитираност, делир, екстрапирамидни симптоми, хиперрефлексия, гърчове; хиперсаливация, мидриаза, замъглено виждане, термолабилност; хипотония, колапс, тахикардия, сърдечни аритмии; аспирационна пневмония, диспнея, потискане на дишането или дихателна недостатъчност

Лечение

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

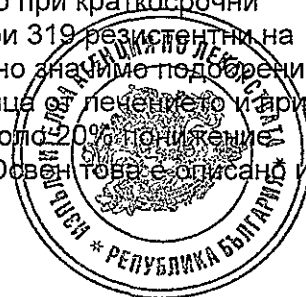
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипсихотично средство (АТС код: N05A H02)

За Lеропех като антипсихотично средство е доказано, че се различава от класическите антипсихотици.

При фармакологични експерименти веществото не предизвиква катаlepsия или инхибира индуцираното от апоморфин или амфетамин стереотипно поведение. То има единствено слабо блокиращо действие на допаминовите рецептори D₁, D₂, D₃ и D₅, но показва висок афинитет към D₄ рецептора, в допълнение към мощните му антиалфаадренергични, антихолинергични, антихистаминови и инхибиращи възбудната реакция ефекти. Доказано е, че той притежава и антисеротонинергични свойства.

В клинични условия Lеропех предизвиква бързо и значимо седиране и оказва антипсихотични ефекти при шизофрено болни с резистентност към друго лекарствено лечение. В такива случаи е доказано, че Lеропех е ефективен при облекчаване както на позитивните, така и на негативните шизофрени симптоми, главно при краткосрочни проучвания. При едно открито клинично проучване, извършено при 319 резистентни на лечение пациенти, лекувани в продължение на 12 месеца клинично значимо подобрение е наблюдавано при 37% от пациентите в рамките на първата седмица от лечението и при още 44% в края на 12-те месеца. Подобрението е дефинирано като около 20% понижение спрямо изходния резултат от Brief Psychiatric Rating Scale Score. Освен това е описано и подобрение по някои от аспектите на когнитивната дисфункция.



В сравнение с класическите антипсихотици Leronex води до по-малко големи екстрапирамидни реакции като дистония, паркинсоноподобни нежелани реакции и акатизия. Противно на класическите антипсихотици Leronex води до леко или не води до никакво повишение на пролактина и така липсват нежелани реакции като гинекомастия, аменорея, галакторея и импотентност.

Потенциално сериозни нежелани реакции, причинени от лечението с Leronex, са гранулоцитопенията и аганулоцитозата, развиващи се с изчислени честоти от съответно 3% и 0,7%. Поради този риск употребата на Leronex трябва да се ограничи до пациенти, които са резистентни на лечение или пациенти с психоза при болест на Паркинсон, когато останалите терапевтични стратегии са се оказали неуспешни (вж. точка 4.1 Показания) и при които могат да се провеждат редовни хематологични изследвания (вж. точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба, и 4.8 Нежелани реакции).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Leronex е подложен на умерено превръщане при първо преминаване, което води до абсолютна бионаличност от 50 до 60%. 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. Leronex се свързва в приблизително 95% с плазмените белтъци. Елиминирането му е двуфазово със среден терминален полуживот от 12 часа (обхват: 6 до 26 часа). След единични дози от 75 mg средният терминален полуживот е 7,9 часа в продължение на поне 7 дни. Повишаването на дозировките от 37,5 mg до 75 mg и 150 mg, давани два пъти дневно, при равновесно състояние водят до линейни, пропорционални на дозата повишения на площта под кривата на плазмените концентрации във времето (AUC) и на пиковите и минималните плазмени концентрации.

Leronex се метаболизира почти напълно преди да се екскретира. От главните метаболити единствено за диметилното производно е доказано, че е активно. Фармакологичните му действия наподобяват тези на clozapine, но са значително по-слаби и кратки по продължителност. 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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, (относно репродуктивната токсичност, вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Magnesium stearate
Silica, colloidal anhydrous
Povidone
Talc



Maize starch
Lactose monohydrate

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и състав на опаковката

Таблетки от 25 mg и 100 mg:

Опаковки с блистери от PVC/PVDC/Aluminium, съдържащи 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 500 или 5 000 таблетки

Стъклени бутилки с цвят кехлибар (клас III), съдържащи 100 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

Novartis Pharma Services Inc., Lichtstrasse 35, CH-4056, Basel, Switzerland

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Leponex tabl. 25 mg x 50 - 20010676; Leponex tabl. 100 mg x 50 - 20010677

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

06.05.1975 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: Септември 2005 г.

