

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Леропех може да предизвика агранулоцитоза. Неговата употреба треба да се ограничи на пациенти:

- Со шизофренија кои не реагираат или не ги поднесуваат антипсихотичните лекови, или со психоза при постоење на Паркинсонова болест, кога другите третмани не се успешни (видете Точка 4.1).
- Кои имаат почетно нормален наод на леукоцитите (бели крвни зрнца $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9 / \text{L}$) и $\text{ANC} \geq 2000 / \text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9 / \text{L}$), и
- Кај кои нормалната вредност на бели крвни зрнца (WBC) и апсолутна вредност на неутрофили (ANC) може да се контролира и тоа: неделно во првите 18 недели од терапијата и најмалку на секои 4 недели потоа во тек на третманот. Мониторирањето мора да продолжи во тек на целиот третман и 4 недели по прекинот на Leponex. (видете дел 4.4)

При препишувањето, лекарите мора да ги почитуваат во целост потребните мерки на безбедност. При секоја консултација, пациентот кој прима Leronex треба да се потсетува да го контактира итно лекарот кој го лекува ако отпочне да се развива некој вид на инфекција. Особено внимание треба да се обрне на симптоми налик на грип, како што се треска или болно грло или други податоци за инфекција, кои можат да бидат индикативни за неутропенија. (видете дел 4.4)

Leronex мора да се зема под стриктна медицинска контрола во согласност со официјалните препораки. (видете дел 4.4)

Миокардитис

Употребата на Leropex се поврзува со зголемен ризик на миокардитис кој, во ретки случаи може да биде фатален. Зголемениот ризик од миокардитис е најголем во првите 2 месеци од третманот. Фатални случаи на кардиомиопатија се многу ретко регистрирани. (видете дел 4.4)

Миокардитис и кардиомиопатија се суспектни кај пациенти кај кои во историјата имале перзистирачка тахикардија во мирување, особено во првите 2 месеца од третманот и/или палпитации, аритмии, болка во градите и други знаци и симптоми на срцеви заболувања (на пр. замор без причина, диспнеа, тахипнеа) или симптоми кои личат на миокардијален инфаркт. (видете дел 4.4)

Ако се посомнева на миокардитис или кардиомиопатија, третманот со Leronex треба веднаш да се прекине и пациентот да се прати на кардиолог. (видете дел 4.4)

Пациентите кои развиле миокардитис или кардиомиопатија предизвикани од клозапин не смеат повторно да бидат изложени на истиот. (видете дел 4.3 и 4.4)

1. **ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД**

Leronex 25mg Таблети

Леронех 100mg Таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Leronex 25mg: Секоја таблета содржи 25mg клозапин.

Експципиенси со познат ефект: исто така вклучува лактоза монохидрат 48.0mg по таблета.

Leronex 100mg: Секоја таблета содржи 100mg клозапин.

Експципиенси со познат ефект: исто така вклучува лактоза монохидрат 192.0mg по таблета.

За целосна листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА



Таблети

Leronex 25mg: Жолта, кружна, рамна таблета со закосени рабови. Кодирана со „L/O“ во кружна форма на едната страна и "CLOZ" на другата страна.

Leronex 100mg: Жолта, кружна, рамна таблета со закосени рабови. Кодирана со „Z/A“ во кружна форма на едната страна и "CLOZ" на другата страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Шизофренија отпорна на третман

Leronex е индициран кај пациенти со шизофренија отпорна на третман и пациенти со шизофренија кои имаат тешки, нелекувачки невролошки реакции кон други антипсихотични лекови, вклучувајќи и атипични антипсихотици.

Резистентност кон третманот се дефинира како недостаток на задоволително клиничко подобрување и покрај употребата на адекватни дози на најмалку два различни антипсихотични лека, вклучувајќи и атипични антипсихотици, препишани во соодветно времетраење.

Психоза за време на Паркинсоновата болест

Leronex е исто така е индициран кај психотични пореметувања кои се јавуваат во тек на Паркинсоновата болест, во случаи каде стандардниот третман не успева.

4.2. Дозирање и метод на примена

Дозирање

Дозирањето мора индивидуално да се прилагоди. За секој пациент треба да се користи најниската ефективна доза. За дози кои не се остварливи со една јачина на лекот, достапна е и друга јачина на лекот. Претпазливата титрација и поделеното дозирање се потребни за да се минимизира ризикот од хипотензија, напади и седација.

Отпочнувањето на третман со Leronex мора да се ограничи кај оние пациенти со WBC со вредност $\geq 3500 /\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) и ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) во рамките на стандардизирани нормални граници.

Прилагодувањето на дозата е индицирано кај пациенти кои исто така примаат лекови со фармакодинамски и фармакокинетски интеракции со Leronex, како што се бензодиазепини или селективните инхибитори на превземањето на серотонин (видете дел 4.5).

Префрлување од претходна антипсихотична терапија кон Leronex

Главна препорака е Leronex да не се користи во комбинација со други антипсихотици. Кога се иницира терапија со Leronex кај пациенти кои примаат друга орална антипсихотична терапија, се препорачува прво другиот антипсихотик да се прекине со прилагодено намалување на дозата.

Се препорачуваат следниве дози :

Пациенти со шизофренија отпорна на лекување

Почетна терапија

12,5 mg еднаш или двапати првиот ден, а потоа една или две таблети од 25 mg вториот ден. Ако добро се поднесува, дневната доза може полаку да се зголемува за 25mg до 50 mg со цел да се постигне дневна доза до 300 mg/ден за време од 2 до 3 недели. Потоа, ако е потребно дневната доза може и понатаму да се зголемува од 50mg до 100mg во интервали од половина недела или препорачливо на неделни интервали.



Терапевтски опсег на дози

Кај најголемиот број на пациенти, може да се очекува антипсихотичка ефикасност со 200 до 450 mg/ден дадени во поделени дози. Вкупната дневна доза може да се подели нееднакво, со поголем дел пред спиење.

Максимална доза

За постигнување целосна терапевтска ефикасност, кај некои пациенти може да има потреба од поголеми дози и во тој случај, покачувањето (пр.да не надминува 100 mg) е дозволено до 900 mg/ден. Треба да се има во предвид можноста од зголемување на инциденцата на несакани ефекти (особено напади) што може да се јави кај дози поголеми од 450 mg/ден.

Доза на одржување

По постигнувањето на максималната терапевтска ефикасност, за терапија на одржување кај многу пациенти може да се употребат помали дози. Поради тоа се препорачува внимателно намалување на дозата. Терапијата мора да се употребува најмалку 6 месеци. Ако дневната доза не надминува 200mg, дозирањето може да биде еднаш на ден, и тоа навечер.

Завршување на терапијата

Во случај на планиран прекин на терапијата со Leronex, се препорачува постепено намалување на дозата во период од 1-2 недели. Ако е неопходен нагол прекин на терапијата, пациентот треба внимателно да се набљудува поради можноста од појава на реакција синдром на прекин на терапијата (види дел 4.4).

Одново отпочнување на терапијата

Кај пациентите кај кои интервалот од последната доза со Leronex надминува 2 дена, третманот треба повторно да ре-отпочне со доза од 12,5 mg дадена еднаш или двапати првиот ден. Ако дозата добро се поднесува, може дозата да се титрира до посакуваното терапевтско ниво побрзо отколку што се препорачува при иницијално воведување на терапијата. Меѓутоа, кај пациентите кои при иницијалното дозирање имале прекин на дишењето или срцев застој (види дел 4.4), но потоа успешно биле титрирани до тераписката доза, ре-титрацијата треба да се спроведува со исклучителна претпазливост.

Психотични пореметувања кои се појавуваат за време на Паркинсоновата болест, во случаи каде стандардниот третман не успева

Почетна терапија

Почетната доза не смее да надмине 12,5 mg/ден, земена навечер. Постепеното зголемување на дозата мора да биде за 12,5mg, со максимум две покачувања неделно до максимум 50mg, доза која не може да се постигне се до крајот на втората недела. Вкупната дневна количина препорачливо е да се дава како единечна доза, навечер.

Терапевтски опсег на доза

Средната ефективна доза е вообичаено помеѓу 25 mg и 37,5 mg /ден. Во случај третманот да не успее да обезбеди задоволителен терапевтски одговор по најмалку една недела со доза од 50 mg, дозирањето може внимателно да се зголемува со инкременти од 12,5 mg /неделно.

Максимална доза

Дозата од 50 mg/ден смее да се надмине само во исклучителни случаи, а максималната доза од 100 mg /ден не смее во никој случај да се надмине.

Зголемувањето на дозата мора да се ограничи или да се одложи доколку се појави ортостатска хипотензија, прекумерна седација или конфузија. Потребно е следење на крвниот притисок во тек на првите недели на третманот.

Доза на одржување

Кога постои комплетна ремисија на психотичните симптоми во тек на најмалку 2 недели, покачувањето на дозата на антипаркинсоничниот лек е можно ако е индицирано врз база на моторниот статус. Ако ова резултира со повторна појава на психотичните симптоми, дозата на



Леропех може да се зголемува од 12.5 mg/неделно до максимално 100 mg/ден, дадено во една или две поделени дози (види претходно).

Завршување на терапијата

Се препорачува постепено намалување на дозата по 12.5 mg во тек на најмалку една недела (препорачливо две).

Третманот мора веднаш да се прекине при појава на неутропенија или агранулоцитоза (види дел 4.4). Во ваква ситуација многу е важно внимателно психијатриско мониторирање на пациентот затоа што симптомите можат многу брзо да се јават повторно.

Посебни групи на пациенти

Хепатално оштетување

Пациентите со хепатално оштетување треба внимателно да го примаат лекот Леропех проследен со редовно мониторирање на функциите на црниот дроб (види дел 4).

Педијатриска популација

Досега не се изведени студии за лекот во педијатриската популација. Безбедноста и ефикасноста на Леропех кај деца и кај адолесценти под 16 години не е потврдена. Не смее да се користи во оваа популациска група се додека не станат достапни понатамошни податоци.

Пациенти на 60 години и постари

Отпочнување на третманот се препорачува со нагласено ниски дози (12,5 mg првиот ден еднаш дневно) со последователно зголемување на дозата која е ограничена до 25 mg/ден.

Начин на употреба

Лепонекс се употребува орално.

4.3. Контраиндикации

- Хиперсензитивност кон активната супстанца или било која од ексципиенсите наведени во дел 6.1
- Пациенти кои не се во можност да прават редовна проверка на крвта.
- Историја на токсична или идиосинкратична гранулоцитопенија/агранулоцитоза (со исклучок на гранулоцитопенија /агранулоцитоза од претходна хемотерапија)
- Историја на Клозапин - индуцирана агранулоцитоза
- Третманот со Клозапин не смее да се отпочнува истовремено со лекови кои имаат значаен потенцијал за предизвикување на агранулоцитоза; истовремена употреба на депо антипсихотици треба да се обесхрабрува
- Пореметување во функцијата на коскената срцевина
- Неконтролирана епилепсија
- Алкохолни и други токсични психози, интоксикација со лекови, коматозни состојби
- Циркулаторен колапс и/или ЦНС депресија од било која причина.
- Тешки ренални или срцеви пореметувања (на пр. миокардитис)
- Акутно заболување на црниот дроб со наузеја, анорексија или жолтица, прогресивно заболување на црниот дроб, хепатално оштетување.
- Паралитичен илеус

4.4 Посебни предупредувања и посебна претпазливост при користење

Агранулоцитоза

Леропех може да предизвика агранулоцитоза. Инциденцата на агранулоцитозата и стапката на смртност кај оние кои развиваат агранулоцитоза е значајно намалена со воведувањето на мониторирањето на бројот на бели крвни клетки (WBC) и апсолутниот број на неутрофили (ANC). Со оглед на тоа, следниве мерки на претпазливост се задолжителни и треба да се преземаат во согласност со официјалните препораки.

Поради ризикот поврзан со Леропех, неговата употреба е ограничена кај пациенти на кои терапијата им е индицирана како што е во делот 4.1 и



- Оние кои имаат почетни нормални вредности на леукоцити ($WBC \geq 3500 /mm^3$ ($3.5 \times 10^9 /L$) и $ANC \geq 2000 /mm^3$ ($2.0 \times 10^9 /L$), и
- Кај кои вредноста на WBC и ANC може да се контролира неделно во првите 18 недели, а потоа најмалку на 4-неделни интервали. Мониторингот мора да продолжи за време на третманот и 4 недели по комплетното прекинување на Leronex-от.

Пред отпочнувањето на терапија со клозапин, на пациентите треба да им се направи крвна слика (види “агранулоцитоза”) и медицинска историја и физички прегледи. Пациентите со историја на срцеви заболувања или абнормални наоди на срцето при физички преглед треба да се упатат на специјалисти за други испитувања кои може да вклучат и EKG, а пациентите да се третираат само ако очекуваната корист го надминува ризикот (видете дел 4.3). Лекарот треба да земе предвид изведување на EKG пред третманот.

Лекарот кој го препишува лекот треба да ги почитува целосно потребните мерки на безбедност.

Пред третманот да отпочне, лекарот мора да се осигура, да знае дека пациентот нема претходно доживеано несакана хематолошка реакција од клозапин која ќе бара неопходен прекин на клозапинот. Не треба да се издаваат рецепти за период подолг од интервалите меѓу две крвни слики.

Задолжително е итно прекинување на клозапин ако вредноста на WBC е помала од $3000 /mm^3$ ($3.0 \times 10^9 /L$) или ако ANC е помал од $1500 /mm^3$ ($1.5 \times 10^9 /L$), во било кое време од третманот со Leronex. Пациентите кај кои третманот со Leronex бил прекинат како резултат на или дефицит на WBC или ANC не смеат да се ре-експонираат на Leronex

При секоја консултација, пациентите кои добиваат Leronex треба да се потсетат да го контактираат својот лекар веднаш ако почне да се развива било каков вид на инфекција. Особено внимание треба да се обрне на симптоми кои наликуваат на грип, како што се треска или болно грло или други податоци за инфекција, кои може да бидат индикативни за неутропенија. Пациентите и нивните негователи мора да бидат информирани дека, во случај на појава на некои од овие симптоми, мора да направат веднаш крвна слика. Лекарите се охрабруваат да прават запис за резултатите од крвната слика на пациентот и да ги преземат сите неопходни чекори за превенција на оние пациенти да не им се случи нешто во иднина.

Пациентите со историја на примарни пореметувања на коскената срж може да се третираат само ако користа преовладува над ризикот. Тие треба внимателно да се прегледаат од хематолог пред почнувањето со Leronex.

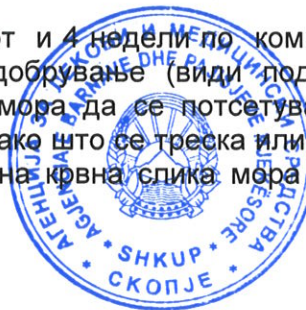
Пациентите со ниска вредност на WBC поради бенигна неутропенија треба внимателно да се следат и може да почнат со Leronex со согласност на хематологот.

Вредност на Бели Крвни Клетки (WBC) и мониторинг на Апсолутен Број на Неутрофили (ANC)

WBC и диференцијална крвна слика мора да се направат 10 дена пред отпочнување на третманот со Leronex, за да се осигура дека само пациентите со нормална вредност на WBC и ANC (вредноста на $WBC \geq 3500 /mm^3$ ($3.5 \times 10^9 /L$) и $ANC \geq 2000 /mm^3$ ($2.0 \times 10^9 /L$) ќе примаат Leronex. По стартоот на третманот со Leronex, вредноста на WBC и ANC мора да се набљудува неделно во првите 18 недели а потоа најмалку на 4-неделни интервали.

Мониторингот мора да продолжи за време на третманот и 4 недели по комплетниот прекин на Leronex или се додека не се појави хематолошко подобрување (види под ниска вредност на WBC /ANC). При секоја консултација, пациентот мора да се потсетува веднаш да го контактира својот лекар ако се развијат знаци на грип, како што се треска или болно грло или други симптоми слични на грип. WBC и диференцијална крвна слика мора да се направат веднаш ако има симптоми или знаци на инфекција.

Ниски вредности на WBC/ANC



За време на третманот со Leronex ако вредноста на WBC падне помеѓу $3500 / \text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9 / \text{l}$) и $3000 / \text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9 / \text{l}$) или ANC вредноста опадне помеѓу $2000 / \text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9 / \text{l}$) и $1500 / \text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9 / \text{l}$), мора да се направи хематолошка евалуација најмалку двапати неделно, се додека вредноста на WBC и ANC не се стабилизира во рамките на $3000\text{-}3500 / \text{mm}^3$ ($3.0\text{-}3.5 \times 10^9 / \text{l}$) и $1500\text{-}2000 / \text{mm}^3$ ($1.5\text{-}2.0 \times 10^9 / \text{l}$), или повисоко.

Итниот прекин на третманот со Leronex е задолжителен или ако WBC вредноста е помала од $3000 / \text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9 / \text{l}$) или ANC е помал од $1500 / \text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9 / \text{l}$), за време на третманот со Leronex. Вредноста на WBC и на диференцијалните крвни вредности треба да се одредуваат секој ден и пациентот треба внимателно да се набљудува за симптоми налик на грип или за други симптоми кои сугерираат за инфекција. Потврдата на хематолошките вредности е препорачлива со крвна слика во два последователни дена; како и да е Leronex -от треба да се прекине по првата крвна слика.

По прекин на терапијата со Leronex потребна е хематолошка евалуација се додека не се јави хематолошко опоравување.

Крвна слика		Потребно е дејство
WBC / mm^3 (l)	ANC / mm^3 (l)	
≥ 3500 ($> 3.5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($> 2.0 \times 10^9$)	Да се продолжи третманот со Leronex.
Помеѓу ≥ 3000 и < 3500 ($3.0 \times 10^9 - 3.5 \times 10^9$)	Помеѓу ≥ 1500 и < 2000 ($\geq 1.5 \times 10^9 - 2.0 \times 10^9$)	Да се продолжи третманот со Leronex, да се проверува крвната слика два пати неделно се додека бројот не се стабилизира или покачи.
< 3000 ($< 3.0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1.5 \times 10^9$)	Веднаш да се прекине третманот со Leronex, да се проверува крвната слика дневно се додека не се реши хематолошката абнормалност, да се мониторира за инфекции. Да не се ре-експонира пациентот.

Ако Leronex е прекинат, а и понатаму WBC е со вредност под $2000 / \text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9 / \text{l}$) или ако ANC падне под $1000 / \text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9 / \text{l}$), искусен хематолог мора да го води менаџирањето на оваа состојба.

Прекин на терапијата од хематолошки причини

Пациентите на кои Leronex им бил прекинат како резултат на намалувањата на WBC или ANC (видете претходно) не смеат повторно да примаат Leronex.

Лекарите се поттикнуваат да ги чуваат резултатите од сите крвни анализи на пациентите и да ги превземат сите неопходни чекори за да се спречи да пациентот во иднина повторно дојде во контакт со лекот.

Прекин на терапијата од други причини

Пациентите кои биле на Leronex повеќе од 18 недели и го прекинале нивниот третман повеќе од 3 дена но помалку од 4 недели, треба да направат контрола на бројот на WBC и ANC, секоја недела во наредните 6 недели. Ако не се појават никакви хематолошки абнормалности, може да се воспостави следење во интервали кои не се подолги од 4 недели. Ако третманот со Leronex бил прекинат 4 недели или подолго, потребно е неделно мониторирање во следните 18 недели на третманот и повторно титрирање на дозата (види дел 4.2).

Други мерки на претпазливост

Овој лек содржи лактоза монохидрат.

Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, недостаток на лап-лактаза или глукозно-галактозна малапсорпција, не смеат да го примаат овој лек.

Еозинофилија

Во случај на **еозинофилија**, се препорачува прекин на терапијата со Leronex ако вредноста на еозинфилите се покачи над $3000 / \text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9 / \text{l}$); терапијата треба повторно да се отпочне само ако вредноста на еозинофилите падне под $1000 / \text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9 / \text{l}$).

Тромбоцитопенија



Во случај на **тромбоцитопенија**, се препорачува прекин на терапијата со Leronex ако вредноста на тромбоцитите падне под $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Кардиоваскуларни пореметувања

Ортостатска хипотензија, со или без синкопа, може да се појави за време на третман со Leronex. Ретко колапсот може да се продлабочи и може да биде придружен со срцеви или респираторен застој. Ваквите настани почесто се појавуваат при истовремена употреба на бензодиазепини или други психотропни лекови (види дел 4.5) и за време на почетното титрирање придружено со брзо покачување на дозата; во многу ретки случаи тие може да се појават дури и по првата доза. Поради тоа, кај пациентите кои почнуваат со третман со Leronex е неопходен строг медицински надзор. Неопходен е мониторинг на крвниот притисок при стоене и при лежење за време на првите недели од третманот кај пациентите со Паркинсонова болест.

Анализата на безбедносните податоци укажува на тоа дека користењето на Leronex-от е поврзано со зголемен ризик од **миокардитис** особено за време, но не и ограничено, на првите два месеци на третманот. Некои случаи на миокардитис биле фатални.

Перикардитис / перикардијална ефузија и кардиомиопатија исто така се забележани при користењето на Leronex; овие извештаи исто така вклучуваат фатални случаи. Треба да се посомнева на миокардитис или кардиомиопатија кај пациенти кои имаат постојана тахикардија во мирување, особено во првите два месеци од третманот, и/или палпитации, аритмии, болка во градите и други знаци и симптоми на срцева слабост (пр. необјаснив замор, диспнеа, тахипнеа) или симптоми кои имитираат миокарден инфаркт. Други симптоми кои можат да бидат присутни освен овие наведени погоре, се и симптомите слични на грип. Ако се суспектни миокардитис или кардиомиопатија третманот со Leronex треба веднаш да се прекине а пациентот итно да се упати на кардиолог.

Кај пациенти кај кои е дијагностицирана кардиомиопатија додека се лекува со Лепонекс, постои потенцијал да се развие некомпетентност на митралната валвула. Инкомпетенција на митрална валвула е пријавена во случаи на кардиомиопатија поврзана со третманот со Лепонекс. Овие случаи на некомпетентност на митрална валвула се укажува на блага или умерена митрална регургитација на дводимензионална ехокардиографија (2DEcho) (види дел 4.8).

Пациентите со индуциран миокардитис или кардиомиопатија од примената на Leronex не смеат одново да се изложуваат на Leronex.

Миокарден инфаркт

Постмаркетиншки е појавен **миокарден инфаркт** кој опфаќа фатални случаи. Проценката за можната причина била тешка во поголемиот дел од овие случаи поради сериозни претходно постоечки срцеви заболувања и веројатни алтернативни причини.

Пролонгирање на QT интервал

Како и за другите антипсихотици, се советува претпазливост кај пациенти со позната кардиоваскуларна болест или фамилијарна историја на **пролонгирање на QT интервалот**.

Како и со другите антипсихотици, потребна е претпазливост кога Leronex се препишува со други лекови за кои е познато дека го зголемат QTc интервалот.

Цереброваскуларни несакани ефекти

Во рандомизирани, плацебо-контролирани клинички студии на испитаници со деменција на терапија со некои атипични антипсихотици е забележан околу 3-пати зголемување на ризикот од појава на **цереброваскуларни несакани ефекти**. Механизмот на овој зголемен ризик е непознат. Зголемемиот ризик не може да се исклучи и за другите антипсихотици или кај други групи на пациенти. Leronex треба да се користи со голема претпазливост кај пациенти со ризик фактори од појава на мозочен удар.

Ризик од тромбоемболизам

Бидејќи Leronex може да е поврзан со **тромбоемболизам**, имобилизација на пациентите треба да се избегнува.



Пријавени се случаи на венска тромбоемболија (VTE) при употреба на антипсихотици. Имајќи во предвид дека кај пациентите кои се на терапија со антипсихотици често се ризик фактори за VTE, затоа е потребно пред и за време на третманот со Leronex да се идентификуваат сите можни ризик фактори за VTE и да се превземат превентивни мерки.

Напади

Пациентите со историја на епилепсија треба внимателно да се набљудуваат за време на терапијата со Leronex затоа што се пријавени дозно-поврзани конвулзии. Во вакви случаи, дозата мора да се намали (види дел 4.2) и ако е неопходно мора да се иницира анти-конвулзивен третман.

Антихолинергични ефекти

Leronex има антихолинергична активност, која може да предизвика несакани ефекти по целото тело. Потребно е внимателно набљудување на присутно **зголемување на простатата и глауком на затворен агол**. Веројатно на сметка на неговите антихолинергични дејства, Leronex-от е поврзан со разни степени на **пореметување на интестиналната перисталтика**, од **опстипација до интестинална опструкција, фекална задршка, паралитичен илеус, мегаколон и интестинална инфарктна исхемија** (видете дел 4.8). Во ретки околности овие случаи биле фатални. Неопходна е посебна нега кај пациенти кои, истовремено примаат лекови за кои се знае дека предизвикуваат опстипација (особено оние кои имаат антихолинергични својства, како што се некоја антипсихотици, антидепресиви и антипаркинсонци), имаат историја на болести на дебелото црево или историја на операции на долниот дел на stomакот, затоа што може да дојде до влошување на состојбата. Од витално значење е да се препознае опстипацијата и да се третира.

Треска

За време на терапија со Leronex, кај пациентите може да се јават повремени **покачувања на температурата** над 38°C, со максимална инциденца во првите три недели од третманот. Оваа треска е општо земено бенигна. Обично се поврзува со зголемување или намалување на бројот на WBC. Пациентите со треска треба внимателно да се евалуираат за да се отфрли можноста од постоење на некоја инфекција или развивање на агранулоцитоза. При висока температура, можноста од малиген невролептичен синдром (НМС) мора да се земе во предвид.

Доколку се потврди дијагнозата на малиген невролептичен синдром (НМС), веднаш треба да се прекине со лекот и да се превземат потребни медицински мерки.

Несвестици

Leronex може да предизвика напади, поспаност, постурална хипотензија, моторна и сензорна нестабилност, што може да доведе до несвестица, и последователно скршеници и други повреди. Кај пациенти кои имаат болести, состојби и примаат лекови кои може да ги влошат овие ефекти, треба да се направи проценка на ризикот од несвестици кога се почнува со антипсихотична терапија, а исто така да се прави и кај пациенти кои се на подолготрајна антипсихотична терапија.

Промени на метаболизмот

Атипичните антипсихотици, вклучувајќи го и Leronex-от, се поврзуваат со промени во метаболизмот кои можат да го зголемат кардиоваскуларно/цереброваскуларниот ризик. Овие промени во метаболизмот можат да вклучуваат хипергликемија, дислипидемија како и зголемување на телесната тежина. Додека атипичните антипсихотици можат да предизвикаат промена на метаболизмот, секој лек во класата си има свој специфичен профил.

Хипергликемија

Пореметување во толеранцијата на гликоза и/или развој или егзацербација на дијабет многу ретко се случува за време на третман со Leronex. Сеуште не е утврден механизмот за можната поврзаност. Случаи на тешка хипергликемија со кетонацидоза или хиперосмоларна кома многу ретко се пријавени кај пациенти без претходна историја на хипергликемија, некои од нив биле фатални. Од достапните податоци за следење, прекинет на Leronex во најголем

дел резултирал со разрешување на намалената толеранција кон гликоза, повторното воведување на Leronex доведува до повторна појава на истата.

Пациентите со дијагностициран дијабет кои започнале со терапија со атипични антипсихотици треба да се мониторираат за да не дојде до влошување на гликемијата. Кај пациенти кај кои постои ризик од појава на дијабет (на пр. обезност, семејна историја на дијабет) кои започналет третман со атипични антипсихотици, потребно е да им се проверува нивото на гликемијана гладно пред почетокот на терапијата и периодично за време на терапијата. Кај пациентите кај кои ќе се појават симптоми на хипергликемија во текот на третманот со атипични антипсихотици веднаш треба да се направи проверка на нивото на гликемија на гладно. Во некои случаи појавата на хипергликемија се решава со прекинување на терапијата со атипични антипсихотици, меѓутоа некои пациенти мора да продолжат со лекувањето што е спротивно со прекинување на терапијата. Прекилот на терапијата со Leronex се однесува на пациенти каде активниот третман на хипергликемијата е неуспешен.

Дислипидемија

Несакани пореметувања во нивото на липидите се забележани кај пациенти третирани со атипични антипсихотици, вклучувајќи го и Leronex-от. Клинички мониторинг, евалуација пред почеток на третманот како и периодични евалуации на нивото на липидите се препорачува кај пациенти кои примаат Leronex

Зголемување на телесната тежина

Зголемување на телесната тежина е забележано кај пациенти третирани со атипични антипсихотици, вклучувајќи го и Leronex. Клинички мониторинг на тежината е препорачано при траење на терапијата.

Ефекти од прекин на терапијата

Пријавени се акутни несакани реакции кои се јавуваат при нагло прекинување на терапијата со Leronex, поради што се препорачува постепен прекин на терапијата. Ако е неопходен нагол прекин (на пр. поради леукопенија) пациентот треба внимателно да се следи за појава на психички симптоми и симптоми поврзани со холинергичната активност како што се профузно потење, главоболка, гадење, повраќање и дијареја.

Посебни популации на пациенти

Хепатално оштетување

Пациентите со стабилно претходно-постоечко оштетување на црниот дроб можат да земаат Leronex, но треба да редовно да ја испитуваат функцијата на црниот дроб. Тестовите за функцијата на црниот дроб треба да се прават кај пациенти кај кои при терапијата со Leronex се јавиле симптоми на можна **дисфункција на црниот дроб**, како што се гадење, повраќање и/или анорексија. Терапијата со Leronex мора да се прекине доколку покачувањето на вредностите на хепаталните ензими е клинички релевантно (повеќе од 3 пати над UNL-референтните вредности) или ако се појави жолтица. Може да се продолжи со терапијата (видете повторно отпочнување на терапија, дел 4.2) само доколку резултатите од функцијата на црниот дроб се нормални. Во вакви случаи по повторното воведување на Leronex функцијата на црниот дроб треба внимателно да се набљудува.

Пациенти од 60 години и постари

Отпочнување на третманот кај пациенти од 60 години и постари од 60 години се препорачува со пониска доза (видете го делот 4.2).

При терапија со Leronex можна е појава на отростатска хипотензија, постојат случаи на тахикардија која може да биде перзистирачка. Постарите пациенти, особено оние со компрометирана кардиоваскуларна функција, можат да бидат поподложни на овие ефекти.

Пациенти од 60 години и постари од 60 години исто така може да бидат посебно подложни на антихолинергичниот ефект на Leronex, како што е уринарна ретенција и опстипација.

Зголемен морталитет кај постари пациенти со деменција:

Податоците од 2 големи опсервациски студии покажале дека постарите пациенти со деменција кои се третирани со антипсихотици имаат мало покачување на ризикот од смрт споредбено со оние кои не се третирани. Нема доволно податоци да се даде дефинитивна проценка за точната големина на ризикот и самата причина за зголемениот ризик е непозната.

Leronex не е одобрен за третман на пореметувања во однесувањето поврзани со деменција.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Контраиндикации при истовремена употреба

Не треба да се користат истовремено Leronex лекови за кои се знае дека имаат потенцијал за намалување на функцијата на коскената срцевина (видете го делот 4.3).

Антипсихотици со долготрајно делување (кои имаат миелосупресивен потенцијал) не смеат да се користат истовремено со Leronex, бидејќи неможат да бидат брзо излачени од телото во ситуации кога тоа е неопходно потребно, пр. неутропенија (видете го делот 4.3).

Алкохол не смее да се користи заедно со Leronex поради можното потенцирање на седацијата.

Мерки на претпазливост вклучувајќи го подесувањето на дозите

Leronex може да ги потенцира централните ефекти на CNS депресори, како што се наркотиците, антихистамините и бензодиазепините. Се советува посебна внимателност кога терапијата со Leronex започнува кај пациенти кои веќе земате бензодиазепини или било кои други психотропни лекови. Овие пациенти може да имаат зголемен ризик од циркулаторен колапс, кој, во ретки случаи, може да биде длабок и да доведе до кардијален и/или респираторен застој. Не е јасно дали кардијалниот или респираторниот колапс може да биде спречен со прилагодување на дозата.

Поради можноста од дополнителни ефекти, претпазливоста е од суштинско значење при истовремена администрација на лекови кои поседуваат антихолинергичен, хипотензивен или кои делуваат депресорно врз респирацијата.

Поради неговите анти алфа-адренергични карактеристики, Leronex може да го намали ефектот на норепинефрин кој го има врз зголемувањето на крвниот притисок или на другите предоминантни алфа-адренергични лекови и да го поништи пресорниот ефект на епинефринот.

Истовремена администрација на лекови за кои се знае дека ја инхибираат активноста на некои цитохром P450 изоензими можат да го покачат нивото на клозапин, а дозата на Leronex мора да се намали заради превенција од појава на несакани ефекти. Ова е особено важно за CYP1A2 инхибиторите, како што е кофеин (видете подолу), перазине или инхибиторот на повторно превземање на серотонин флувоксамин. Некои од другите инхибитори на повторно превземање на серотонин, како што се флуоксетин, пароксетин и во помала мера сертралин се инхибитори на CYP2D6 и како последица на ова, значајни фармакокинетски интеракции со Leronex се помалку веројатни. Слично, фармакокинетските интеракции со CYP3A4 инхибитори, како што се азолните антимикотици, циметидин, еритромицин и протеазните инхибитори се малку веројатни, иако пријавени се поедини случаи. Хормонските контрацептиви (вклучувачки комбинација на естроген и прогестерон или само прогестерон) се CYP 1A2, CYP 3A4 и CYP 2C19 инхибитори. Поради тоа при започнувањето или прекинот на употребата на хормонските контрацептиви може да биде потребно прилагодување на дозата на клозапин. Поради тоа што плазма концентрацијата на Leronex се зголемува со земање на кофеин и се намалува за 50% во следните 5 дена без кофеин, треба да се промени дозирањето на Leronex при промена во навиката за пиење на кофеин. Во случај на нагол прекин на пушењето, плазматските концентрации на Leronex може да се зголемат, а тоа води до зголемување на несаканите ефекти. Има пријавени случаи на интеракција меѓу циталопрам и клозапин, што може да го зголеми ризикот на несакани дејства од клозапин. Природата на интеракцијата сепак не е целосно разјаснета.



Истовремена администрација на лекови познати во индукција на CYP450 ензимите може да ги намали нивоата на клозапин во плазма, што води до намалување на неговата ефикасност. Лекови за кои е познато дека ја индуцираат активноста на цитохромот P450 и со пријавена интеракција со клозапин се, на пример, карбамазепин (да не се користи истовремено со клозапин, поради неговата миелосупресивна потенција), фенитоин и рифампицин. Познат индуктор на CYP1A2, како што е омепазол, може да води до намалување на нивоата на клозапин. Потенцијалот за намалена ефикасност на клозапин треба да се има предвид кога се користи во комбинација со овие лекови.

Друго

Напоредното користење на литиум или други ЦНС – активни агенти може да го зголеми ризикот на развивање на неуролептичен малигнен синдром (НМС).

Ретки, но сериозни извештаи на напади, вклучувајќи напад кај не-епилептичен пациент и се пријавени изолорани случаи на делириум, каде клозапин бил коадминистриран со валпроична киселина. Овие ефекти се можни поради фармакодинамичната интеракција, механизам кој сеуште не е определен.

Потребна е претпазливост кај пациентите кои примаат истовремен третман со други лекови кои се или инхибитори или индуктори на цитохром P450 изозими. Со трицикличните антидепресиви, фенотиазини и Тип 1_c анти-аритмици, кои се познати по врзување со P450 2D6, досега не се обсервирани клинички интеракции.

Како и со другите антипсихотици, потребна е претпазливост кога клозапин се препишува заедно со лекови за кои е познато дека го зголемуваат QTc интервалот, или предизвикуваат електролитен дисбаланс.

Опис на интеракција на лековите за кои се верува дека се најважни со Клозапин е даден во табела 2 подолу (ова не е целосна листа) .

Табела 2 Референца за најчестите интеракции на лекови со Клозапин

Лек	Интеракции	Коментари
Супресанти на коскената срж (пр. карбамазепин, хлорамфеникол, сулфонамиди, (пр. ко-тримоксазол,) пиразолонски аналгетици, (пр. фенилбутазон), пенициламин, цитотоксични агенти и депо инјекции на антипсихотици со продолжено дејство	Интеракција кои го згледуваат ризикот и/или тежината на супресијата на коскената срж	Леропех не смее да се користи во комбинација со други агенти кои се добро познати како потетијални за супресија на функцијата на коскената срж (видете Дел 4.3)
Бензодиазепини	Комбинираната употреба може да го зголеми ризикот од циркулаторен колапс, кој може да води до кардијален и/или респираторен застој	Иако ретко се појавува, се советува внимание кога се користат овие лекови заедно. Извештаите сугерираат дека респираторната депресија и колапсот има изгледи повеќе да се појават на стартот на овие комбинации или кога Леропех се додава за воспоставување на бензодиазепински режим
Антихолинергици	Леропех ја потенцира акцијата на овие лекови додавајќи антихолинергична активност	Да се обсервираат пациенти за антихолинергични непожелни ефекти, пр. констипација, особено кога се користи за контрола на хиперсаливација.
Антихипертензиви	Леропех може да ги потенцира хипотензивните ефекти на овие лекови поради симпатомиметички антагонистички ефекти	Се советува внимание ако се користи напоредно со антихипертензивни агенти. Пациентите треба да се советуваат за ризикот од хипотензија, особено за време на периодот на иницијална титрација на дозата.
Алкохол, MAO, ЦНС депресиви, вклучувајќи наркотици и	Зајакнати централни ефекти. Додадените ЦНС депресија и	Се препорачува претпазливост ако Клозапин се користи со други ЦНС

бензодиазепини	когнитивни и моторни перформанси , интерферираат кога се користи во комбинација со овие лекови	агенти. Дас советуваат пациентите на можните адитивни седативни ефекти и претпазливост да не возат или оперираат со машинерија
Високо -врзувачки лекови за протеини (пр. варфарин и дигоксин)	Leronex може да ја зголеми плазмата концентрацијата на овие лекови поради одвојување од плазма протеините	Пациентите треба да се под мониторинг за појава на несакани ефекти од овие лекови, и дозите на протеинско-врзувачки лекови да се прилагодат, ако е неопходно.
Фенитоин	Додавање на фенитоин на Leronex може да предизвика намалување на клозапинската плазма концентрација.	Ако фенитоин мора да се користи, пациентите треба да се мониторинг поради појава на психотични симптоми или влошување на истите.
Литиум	Напоредно користење може да го зголеми ризикот на развивање на неуролептичен малигни синдром (НМС)	Обсервација на знаци и симптоми на НМС
Супстанции кои го индуцираат CYP1A2 (на пр. Омепразол)	Истовремена употреба може да ги намали нивоата на клозапин	Треба да се има во предвид потенцијал за намалена ефикасност на клозапин
Супстанции кои го инхибираат CYP1A2 (на пр. Флувоксамин, кофеин, ципрофлоксацин), перазин или орални контрацептиви (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Истовремена употреба може да ги покачи нивоата на клозапин	Потенцијал за покачување на несаканите ефекти. Потребна е претпазливост по прекин на истовремено администрирани инхибитори на CYP1A2 или на CYP3A4затоа што нивоата на клозапин ќе бидат намалени.Ефектите на инхибиција наCYP2C19 би можеле да бидат минимални

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

За Leronex има само ограничени клинички податоци за неговиот ефект во бременоста. Студиите на животни не покажуваат директен или индиректен штетен ефект во поглед на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или пост-наталниот развој (видете 5.3). Треба да се внимава кога се препишува лекот на бремени жени.

Новороденчињата кои биле изложени на дејство на антипсихотични лекови во текот на третото тромесечие имаат ризик од појава на несакани ефекти, вклучувајќи екстрапирамидални и/или симптоми кои настануваат како резултат на прекинувањето на третманот, кои предизвикуваат промени во тежината на раѓањето и во времетраењето на раѓањето. Постојат податоци за агитација, хипертонија, хипотонија, тремор, поспаност, респираторни тегоби или пореметување во исхраната. Поради тоа, новороденчињата мора внимателно да бидат следени.

Доење

Студиите на животни сугерираат дека Leronex се излучува во мајчиното млеко и има ефект на доенчето, со оглед на тоа, мајките кои примаат Leronex не смеат да дојат.

Плодност

Достапните податоци за ефектите на клозапин врз човековата плодност се ограничени и недоволни за конечен заклучок. Кај старци од машки и женски пол, клозапин администриран во доза до 40 mg/kg, што е соодветно на човековата доза од 6,4 mg/kg или приближно една третина од дозата на максимално дозволена кај возрасни лица, немал влијание врз плодната.

Жени во репродуктивен период

Воспоставувањето на нормална менструација може да се појави како резултат на префрлање од други антипсихотици на Leronex. Поради ова, треба да се применат адекватни контрацептивни мерки кај жените кои се во репродуктивен период.

4.7. Ефекти на способноста за возење и управување со машини

Со оглед на својството на Leronex да предизвика седација и да го намали прагот за конвулзии, активностите како што се возење или управување со машини треба да се избегнуваат, особено за време на почетните недели на третманот.

4.8. Несакани ефекти

Преглед на безбедносниот профил

Во најголем број случаи, профилот на несакани ефекти од примената на Leronex е предвидлив врз база на неговите фармаколошки дејства. Важен исклучок е неговиот потенцијал за предизвикување на агранулоцитоза (видете го делот 4.4).

Поради овој ризик, неговата употреба е ограничена кај пациенти со шизофренија резистентна на третман и психози кои се појавуваат за време на Паркинсоновата болест во случаи каде стандардниот третман не успеал. Иако мониторингот на крвната слика е суштински дел од грижата за пациентите кои се третираат со Leronex, лекарите треба да бидат свесни за други ретки но сериозни несакани ефекти, кои може да се дијагностицираат во раните фази само со внимателно следење и добра анамнеза на пациентите се со цел за превенција на морбидитетот и морталитетот.

Најсериозните несакани ефекти предизвикани од Leronex се агранулоцитоза, напади, кардиоваскуларни ефекти и треска (види секција 4.4). Најчестите несакани ефекти се поспаност /седација, вртоглавица, тахикардија, опстипација и хиперсаливација.

Податоците од клинички испитувања покажаа различен процент на пациенти кои биле третирани со Leronex (7,1-15,6 %) кои биле исклучени од теарпијата како резултат на несакани ефекти, ги вклучува само оние кои можат да бидат препишани на Leronex. Најчести несакани ефекти како причина за прекин на Leronex се сметаат леукопенија, сомноленција, вртоглавица (со исклучок на вертиго) и психотични нарушувања.

Крвен и лимфен систем

Развивањето на гранулоцитопенија и агранулоцитоза е ризик поврзан со третманот со Leronex.

Иако генерално е реверзибилна по прекин на третманот, агранулоцитозата може да резултира со сепса и може да се покаже како фатална. Потребен е мониторингот на вредноста на WBC изадолжителен итен прекин на лекот за да се превенира развојот на животна загрозувачка агранулоцитоза (види дел 4.4). Табелата 3 подолу ја сумира проценетата појава од агранулоцитоза за секој период на третман со Leronex.

Табела 3: Проценка на инциденца од агранулоцитоза¹

Период на третман	Појава на агранулоцитоза на 100.000 лица – недела ² на обсервација
Недели 0-18	32.0
Недели 19-52	2.3
Недели 53 и повеќе	1.8

Од Британскиот мониторинг сервис за клозарил пациенти за период од 1989 до 2001 регистрирани искуства

²Лице -време е сума од индивидуалните единици на време на кое пациентите во регистрот биле изложени на клозепине пред да добијат агранулоцитоза. На пример, 100.000 лица-недели може да се обсервираат кај 1.000 пациенти кои биле регистрирани за 100 недели ($100 \times 1000 = 100.000$) или на 200 пациенти кои биле во регистрот за 500 недели ($200 \times 500 = 100.000$) пред да доживеат од агранулоцитоза.

Кумулативната инциденца на агранулоцитоза во "UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience" (0-11,6 години меѓу 1989 и 2001 година) е 0,78%. Повеќето случаи (околу 70%) се јавуваат во текот на првите 18 недели од третманот

Пореметувања на метаболизмот и исхраната

Нарушената толеранција на гликоза и/или развој или влошување на дијабетот многу ретко е пријавена за време на третманот со Leronex. Пријавени се многу ретки случаи на тешка хипергликемија, која понекогаш води до кетоацидоза /хиперосмоларна кома кај пациенти на третман со Leronex кои немаат претходна историја на хипергликемија. Нивоата на гликоза се нормализираат кај повеќето пациенти по прекин на терапијата со Leronex и во мал број случаи хипергликемијата повторно се појавува кога третманот повторно се воведува. Иако многу пациенти имале ризик фактори за дијабет (инсулин-независен), хипергликемијата е исто така документирана кај пациенти кај кои нема познати ризик фактори (видете дел 4.4).

Пореметувања на нервниот систем

Најчестите несакани ефекти кои се забележани вклучуваат поспаност/седација и нелагодност.

Leronex може да предизвика промена во ЕЕГ, вклучувајќи појава на оштри врвови и бранови комплекси. Дозно-зависно го намалува прагот на појава на напади и може да индуцира појава на миоклонични грчеви или генерализирани напади. Овие симптоми се јавуваат почесто при брзо зголемување на дозата и кај пациенти со веќе постоечка епилепсија. Во вакви случаи, дозата треба да се редуцира и ако е потребно да се започне антиконвулзивен третман. Треба да се избегнува карбамазепин поради неговиот потенцијал да ја депримира функцијата на коскената срцевина и како и со другите антиконвулзиви треба да се има во предвид можноста за фармакокинетичка интеракција. Во ретки случаи, пациентите третирани со Leronex може да доживеат делириум.

Многу ретко е пријавена тардивна дискинезија кај пациенти на третман со Leronex а кои примиле други антипсихотични лекови. Пациентите кај кои тардивната дискинезија се развила од други антипсихотични лекови имале подобрување од терапијата со Leronex.

Кардијални пореметувања

Може да се појават тахикардија и постурална хипотензија со или без синкопа, особено во почетните недели на третманот. Преваленцата и сериозноста на хипотензијата е поврзана со стапката и големината на титрацијата на дозата. Пријавен е циркулаторен колапс како резултат на продлабочена хипотензија, особено поврзан со агресивна титрација на лекот со можни сериозни последици од кардијален или пулмонален застој.

Помал број од пациентите третирани со Leronex имале ЕКГ промени, слични на оние кои се регистрирани и кај други антипсихотички лекови, вклучувајќи и депресија на С-Т сегментот и зарамнување или инверзија на Т бранот, кои се нормализираат по прекин на терапијата со Leronex. Клиничкото значење на овие промени не е јасно. Меѓутоа, вакви абнормалности се забележани кај пациенти со миокардитис, па заради тоа треба да се земат во предвид.

Пријавени се изолирани случаи на срцева аритмија, перикардитис/перикардијална ефузија и миокардитис, некои од нив биле фатални. Поголемиот број на овие случаи на миокардитис се јавуваат во првите два месеци од отпочнувањето на терапијата со Leronex. Кардиомиопатијата генерално се појавува подоцна во текот на терапијата.

Еозинофилија била пријавена истовремено со некои случаи на миокардитис (околу 14%) и перикардитис/перикардијална ефузија; меѓутоа не е познато дали еозинофилијата е сигурен предзнак на кардитис.

Знаците и симптомите на миокардитис или кардиомиопатија вклучуваат перзистентна тахикардија во мирување, палпитации, аритмии, болка во градите и други знаци и симптоми на срцева слабост (пр. необјаснет замор, диспнеа, тахипнеа) или симптоми кои имитираат миокарден инфаркт. Други симптоми кои може да се присутни освен наведените погоре, се оние кои наликуваат на симптоми на грип.

Позната е неочекувана, необјаснета смрт која се јавува кај психијатриски пациенти кои добиваат класични антипсихотици, но исто така и кај нетретирани психијатриски пациенти. Ваквата смрт многу ретко е пријавена кај пациенти кои примат Leronex.



Васкуларни пореметувања

Многу ретко се пријавени случаи на тромбоемболизам.

Респираторен систем

Респираторна депресија или застој многу ретко се појавуваат, со или без циркулаторен колапс (види дел 4.4 и 4.5).

Гастроинтестинален систем

Опстипација и хипесаливација многу често се забележуваат а чести се и гадење и повраќање. Многу ретко може да се појави илеус (види дел 4.4). Ретко третман со Lеропех може да биде поврзан со дисфагија. Аспирација на внесена храна може да се појави кај пациенти кај кои постои дисфагија или како последица на акутно предозирање.

Хепатобилијарни пореметувања

Ретко може да се појави краткотрајно асимптоматично покачување на нивоата на ензимите од црниот дроб; хепатитис и холестатска жолтица се поретки а многу ретко е пријавена и фулминантна хепатична некроза. Ако се јави жолтица Lеропех треба да се прекине (види дел 4.4). Во ретки случаи е пријавен акутен панкреатит.

Ренални пореметувања

Пријавени се изолирани случаи на акутен интерстицијален нефритис поврзан со терапија со Lеропех.

Пореметувања на репродуктивните органи и градите

Многу се ретки случаите за пријапизам.

Општи пореметувања

Пријавени се случаи на невролептичен малигнен синдром (НМС) кај пациенти кои примаат Lеропех како монотерапија или во комбинација со литиум или други ЦНС лекови.

Пријавени се и реакции на акутен прекин на лекот (види дел 4.4).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Табелата подолу (Табела 4) ги сумира несаканите ефекти акумулирани од извештаи направени спонтано и за време на клинички студии.

Табела 4: третман- извештаи од несакани ефекти акумулирани од спонтани случаи или од клинички студии

Несаканите ефекти се рангирани според зачестеноста, со користење на следнава конвенција: Многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $\geq 1/10$) умерено чести ($\geq 1/1.000$, $\geq 1/100$) ретки ($\geq 1/10.000$, $\geq 1/1.000$) многу ретки ($\geq 1/10000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Инфекции и инфестации	
непознато	сепса*
Пореметувања на крвниот и лимфниот систем	
Често	Леукопенија/намалени WBC/ неутропенија, еозинофилија, леукоцитоза
Умерено често	Анганулоцитоза
Ретко	Анемија
Многу ретко	Тромбоцитопенија, тромбоцитемија
Пореметувања на имуниот систем	
Непознато	Ангинедем*, леукоцитокластичен васкулитис* осип на кожа предизвикан од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)*
Пореметувања на ендокриниот систем	
Непознато	Псеудофеохромоцитом*
Пореметувања на метаболизмот и исхраната	

Често	Зголемување на тежината
Ретко	Дијабетес, мелитус, нарушена глюкозна толеранција, дебелина
Многу ретко	Хиперсмоларна кома, кетоацидоза, тешка хипергликемија, хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија
Психијатриски пореметувања	
Често	Дизартрија
Умерено често	Дисфемија
Ретко	Агитација, неспокојство
Пореметувања на нервниот систем	
Многу често	Поспаност/седација, нелагодност
Често	Грчеви/конвузии/миоклонични спазми, екстрапирамидални симптоми, акатизија, тремор, ригидитет, главоболка
Умерено често	Неуролептичен малиген синдром
Ретко	Конфузија, делириум
Многу ретко	Тардивна дискинезија, опсесивно компулсивни симптоми
Непознато	Холинерички синдром (по нагло прекинување на терапијата)*, ЕЕГ промени*, плеурототонус*, синдром на немирни нозе
Пореметување на видот	
Често	Заматен вид
Кардијални пореметувања	
Многу често	Тахикардија
Често	ЕКГ промени
Ретко	Цикулаторен колапс, аритмија, миокардитис, перикардитис/перикардијална ефузија
Многу ретко	Кардиомиопатија, кардио застој,
Непознато	Миокарден инфаркт ** миокардитис**, болка во градите/ангина пекторис*, атријална фибрилација*, палпитации*, инкомпетенција на митрална валвула поврзана со клозапин поврзана кардиомиопатија*
Васкуларни пореметувања	
Често	Синкопа, постурална хипотензија, хипертензија
Ретко	Тромбоемболија
Непознато	Хипотензија, Венска тромбоемболија
Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања	
Ретко	Аспирација на внесена храна, пневмонија и инфекција на долните дишни патишта која може да биде фатална, синдром на апнеа при спиење*
Многу ретко	Респираторна депресија/застој
Непознато	Плеврална ефузија*, назална конгестија*
Гастроинтестинални пореметувања	
Многу често	Констипација, хиперсаливација
Често	Гадење, повраќање, анорексија, сува уста
Ретко	Дисфагија
Многу ретко	интестинална опструкција/паралитичен илеус, фекален застој, зголемување на паротидната жлезда, Мегаколон, , интестинален инфаркт/исхемија, ,,
Непознато	интестинална некроза***, интестинална улцерација *** и

	интестинална перфорација *** , дијареа* , некомфорност во абдоменот/горење/ диспепсија* , колитис*
Хепатобилијарно пореметување	
Често	Покачени ензими на црн дроб
Ретко	Панкреатитис , хепатитис , холестатска жолтица
Многу ретко	Фулминантна хепатална некроза
Не познато	Хепатална стеатоза* , хепатална некроза* , хепатотоксичност* , хепатална фиброза* , хепатална цироза* , хепатални промени вклучувајќи ги и тие кои може да имаат животозагрозувачки последици како што се повреди на црниот дроб (хепатални , холестатски и мешани) , црнодробна инсуфициенција која може да биде фатална и трансплантација на црн дроб*
Кожни и поткожни пореметувања	
Многу ретко	Реакции на кожата
Не познато	Пореметување на пигментацијата*
Мускулоскелетни и пореметувања на сврзно ткиво	
Непознато	Рабдомиолиза , слабост на мускулите* , мускулен спазам* , болка во мускулите* , системски лупус еритематозус*
Ренални и уринарни пореметувања	
Често	Уринарна ретенција , уринарна инконтиненција ,
Многу ретко	Тубулоинтерстициски нефрит
Непознато	Бубрежна инсуфициенција* , нокно мокрење*
Бременост , пуерпериум и перинатални пореметувања	
Непознато	Неонатален апстиненцијален синдром (види 4.6)
Пореметување на репродуктивниот систем и на градите	
Многу ретко	Приапизам
Непознато	Ретроградна ејакулација*
Општи пореметувања	
Често	Бенигна хипертермија , пореметување во потењето / регулацијата на температурата , треска , замор
Многу ретко	Ненадејна необјаснета смрт
Непознато	Полисерозитис*
Испитувања	
Ретко	Зголемен ЦПК
Повреди , труење и процедурални компликации	
Непознато	Несвестици (поврзани со клозапин-предизвикани напади , поспаност , постурална хипотензија , моторна и сензорна нестабилност)*

*несакани реакции добиени како резултат на постмаркетиншко искуство по пат на спонтани случаи и случаи од литература.

** овие несакани реакции се понекогаш фатални

Многу ретки појави на вентрикуларна тахикардија и QT пролонгација , поврзани со Torsades de pointes можат да бидат забележани иако не постои причинска поврзаност со употребата на лекот.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавувањето на сомнителни несакани дејства по одобрувањето на лекот е мошне важно. Истото овозможува континуирано следење на соодносот на придобивките/ризиките на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите сомнителни несакани дејства преку националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавување на несакани ефекти можете да помогнете да се обезбедат повеќе информации во врска со безбедноста на овој лек.

4.9. Предозирање

Во случаи на акутна намерна или случајна предозираност со клозапин за што постојат информации за исходот, смртноста е околу 12%. Најмногу од смртните случаи се поврзани со срцево откажување или пневмонија предизвикана од аспирација и која се појавува при дози над 2000 mg. Постојат извештаи за пациенти кои се опоравувиле од предозирање кои преминуваат 10.000 mg. Меѓутоа, кај неколку возрасни, првенствено оние кои предходно не биле изложени на клозапин, ингестијата на дози од 400 mg води до коматозни услови опасни по живот и во еден случај, до смрт. Кај младите деца, внес на 50 до 200 mg резултира во јака седација или кома но без летален исход.

Знаци и симптоми

Поспаност, летаргија, арефлексija, кома, конфузија, халуцинации, агитација, делириум, екстрапирамидни симптоми, хиперфлексija, конвулзија, хиперсаливација, мидријаза, замаглен вид, термолабилност, хипотензија, колапс, тахикардија, кардијална аритмија, аспиративна пнеумонија, диспнеа, респираторна депресија или откажување.

Третман

Не постои посебен антидот за Leronex.

Лаважа на желудникот и/или администрација на активен јаглен во првите 6 часа по ингестирањето на лекот. Перитонална дијализа и хемодијализа не се ефикасни. Потребно е да се воведат симптоматски третман со постојан кардио мониторинг, надзор на респирација, мониторинг на електролити и ацидобазен статус. Употребата на епинефринот треба да се избегнува во третманот на хипотензијата поради можноста за 'повратен ефект на епинефринот'.

Внимателен медицински надзор е неопходен во текот на најмалку 5 дена заради можноста од одложени реакции.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1. Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: Антипсихотици; Диазепини; оксазепини и тиазепини, АТС код: N05AH02

Механизам на дејство

Leronex е антипсихотичен лек кој се разликува од класичните антипсихотици.

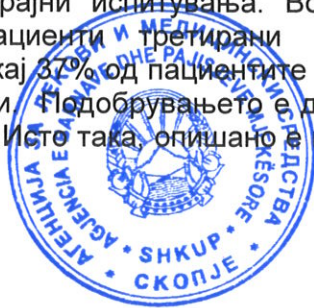
Во фармаколошките експерименти, лекот не индуцира каталепсија или инхибира апоморфин-или амфетамин - индуцирано стереотипно однесување. Тој е слаб блокатор на допаминергичните рецептори D₁, D₂, D₃, и D₅ рецептори, но покажува висок потенцијал за рецепторот D₄.

Фармакодинамски својства

Leronex е има силни анти-алфа-адренергични, антихолинергични, антихистамински, и на надразнителните реакции инхибирачки ефекти. Тој исто така има антисеротонинергични својства.

Клиничка ефикасност и безбедност

Клинички Leronex продуцира брза и забележителна седација и манифестира антипсихотични ефекти кај шизофренични пациенти резистентни на третман со други лекови. Во вакви случаи, клозапин се покажал како ефикасен во разрешување на позитивните и негативните симптоми на шизофренијата, главно во краткотрајни испитувања. Во отворено клиничко испитување извршено кај 319 резистентни пациенти третирани за 12 месеци, беше обсервирано клиничко релевантно подобрување кај 37% од пациентите во првата недела на третманот и кај други 44% на крајот на 12 месеци. Подобрувањето е дефинирано како 20% намалување во Brief Psychiatric Rating Scale Score. Исто така, опишано е и подобрувањето во некои аспекти на когнитивна дисфункција.



Споредбено со класичните антипсихотици, Leronex предизвикува помалку големи екстрапирамидални реакции, како што е акутна дистонија, несакани ефекти слични на паркинсонизам и акатизија. Во споредба со класичните антипсихотици, Leronex предизвикува помало или никакво покачување на пролактинот, со тоа се избегнуваат повратни ефекти, како што се гинекомастија, аменореа, галактореа и импотенција.

Сериозна потенцијална повратна реакција предизвикна од терапија со Leronex е гранулоцитопенија и агранулоцитоза кои се појавуваат на проценета инциденца од 3% и 0,7%. Во поглед на ризикот, користењето на Leronex треба да се лимитира на пациентите кои се резистентни на третманот или пациенти со психоза кај Паркинсонова болест кога другите третмански стратегии не успеале. (види дел 4.1 терапевтски индикации) и кај кои може да се прават регуларни хематолошки испитувања. (Видете дел 4.4 и 4.8).

5.2. Фармакокинетички особини

Абсорпција

Абсорпцијата на орално администриран Leronex е 90 до 95%; ниту стапката ниту степенот на абсорпција не е под влијание на храната.

Leronex е предмет на значаен метаболизам на прв премин, кој резултира во апсолутна биоеквивалентност од 50 до 60%.

Дистрибуција

Во услови на стабилна состојба, кога се дава два пати на ден, највисокото ниво во крвта се достигнува во просек за 2.1 часа (од 0.4 до 4.2 часа) и волуменот на дистрибуција е 1.6 л/кг. Leronex е приближно 95% врзан со плазма протеините.

Биотрансформација/метаболизам

Leronex е скоро целосно метаболизиран пред излачување од CYP1A2 и CYP3A4, и некои CYP2C19 и CYP2D6. Од главните метаболити само за диметил метаболитот е утврдено дека е активен. Неговата фармаколошка активност личи на фармалошката активност на клозапин но значително помала и со пократко траење.

Елиминација

Неговата елиминација е двофазна, со просечен полуживот од 12 часа (од 6 до 26 часа). По единечна доза од 75mg просечниот полуживот бил 7.9 часа, потоа се зголемува до 14,2 часа кога ќе се постигнат услови на стабилна состојба на администрирање на дневни дози од 75mg за барем период од 7 дена.

Само траги на непроменет лек се детектирани во урината и фецесот, приближно 50% од администрираната доза која се излачила како метаболит во урината и 30% во фекалиите.

Линеарност/нелинеарност

Дозирањето кое се зголемува од 37.5mg на 75mg и 150mg кога се дава два пати на ден, докажано е дека резултира за време на стабилна состојба во линеарно пропорционално зголемување во однос на дозите во областа на плазма концентрација/временска крива (AUC) и кај пикот и минимумот на плазма концентрации.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Предклиничките податоци не откриваат никави особени опасности за луѓето врз основ на конвенционални студии за фармаколошка безбедност, токсичност на повторените дози, генотоксичност и канцерогеност (за репродуктивна токсичност видете во делот 4.6).

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1. Листа на ексципиенси



Магнезиум стеарат
Силика, дехидрирана колоидна
Повидон К30
Талк
Пченкарен скроб.
Лактоза монохидрат.

6.2. Инкомпатибилност

Неапликабилно.

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Начин на чување

Овој лек не бара посебен начин на чување.

6.5. Пакување

PVC/PVDC/ Алуминиумски блистер или PVC/PE/PVDC Алуминиумски блистер
Големина на пакувањето : 50 таблети

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и ракување

Не постојат посебни мерки.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

Македонијалек доо, Боца Иванова бр.1, 1000 Скопје, Македонија

8. Број на одобрение за ставање на лекот во промет

Leronex 25mg – 11-1306/4 од 25.04.2017

Leronex 100mg – 11-1307/2 од 25.04.2017

9. Дата на прво одобрение за ставање на лекот во промет

Leronex 25mg - 26.05.2001

Leronex 100mg - 25.05.2001

10. Последна ревизија на текст на Збирниот извештај на особините на лекот март 2020

