МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лепонекс®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ПN013174/01- 30 07 19
СОГЛАСОВАНО

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарственное средство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

Регистрационный номер: П N013174/01

Торговое наименование: Лепонекс®

Международное непатентованное наименование: клозапин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка содержит: действующее вещество - клозапин 25,00 мг или 100,00 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, вода очищенная.

Описание

Дозировка 25 мг: круглые таблетки желтого цвета со скошенными краями, на одной стороне (плоская) гравировка «SANDOZ» по кругу, на другой стороне (скошена по направлению к делительной метке) - делительная метка и «L/O».

Дозировка 100 мг: круглые таблетки желтого цвета со скошенными краями, на одной стороне (плоская) гравировка “SANDOZ” по линии, на другой стороне (скошена по направлению к делительной метке) - делительная метка и «Z/A».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: антипсихотическое средство (нейролептик). Препарат относится к списку сильнодействующих веществ для целей ст. 234 и других статей УК РФ.

Код АТХ: N05AH02

Агранулоцитоз

Препарат Лепонекс® может вызывать развитие агранулоцитоза, т.е. снижение абсолютного числа нейтрофилов <500/мм^3 (0,5×10^9/л). Поскольку проявления агранулоцитоза могут приводить к развитию серьезных инфекционных заболеваний и летальному исходу, перед началом применения препарата Лепонекс® следует определить число лейкоцитов и нейтрофилов. Начинать лечение препаратом следует только в том случае, если абсолютное число лейкоцитов и нейтрофилов находятся в пределах нормы, т.е. число лейкоцитов ≥3500/мм^3 (3,5×10^9/л), а абсолютное число нейтрофилов ≥2000/мм^3 (2,0×10^9/л). Кроме того, при применении препарата необходимо регулярно определять число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов. Следует незамедлительно прекратить и не возобновлять лечение препаратом Лепонекс® в случае, если абсолютное число лейкоцитов снижается <2500/мм^3 (<2,5×10^9), а абсолютное число нейтрофилов <1000/мм^3 (1,0×10^9/л). Пациенту, получающему препарат Лепонекс®, необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков и симптомов агранулоцитоза или инфекционного заболевания (например, повышение температуры тела, слабость, заторможенность или боль в горле) следует немедленно связаться с лечащим врачом.

Миокардит

При применении препарата Лепонекс® отмечены случаи развития миокардита и кардиомиопатии с летальным исходом. У пациентов, у которых возник миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, не следует проводить повторное лечение препаратом. Следует заподозрить диагноз миокардита или кардиомиопатии при развитии таких симптомов, как боль в груди, тахикардия, ощущение сердцебиения, одышка, повышение температуры тела, гриппоподобные симптомы, артериальная гипотензия или при появлении изменений на ЭКГ.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Клозапин - атипичный нейролептик, оказывает антипсихотическое и седативное действие, не вызывая при этом выраженных экстрапирамидных реакций и практически не влияя на концентрацию пролактина в крови. В экспериментальных исследованиях показано, что

препарат не вызывает каталепсии и не подавляет стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина или амфетамина.

Клозапин оказывает слабое блокирующее действие в отношении дофаминовых D1, D2, D3 и D5 рецепторов и выраженное блокирующее действие в отношении D4-рецепторов. Кроме того, он обладает выраженным α-адреноблокирующим, антихолинергическим, антигистаминным эффектами, а также подавляет реакцию активации на ЭЭГ. Показано также, что препарат обладает антисеротонинергическими свойствами.

Фармакодинамика

Клинически клозапин оказывает быстрый и заметный седативный эффект, а также антипсихотическое действие, особенно у пациентов с шизофренией, резистентной к лечению другими антипсихотическими препаратами.

Доказана эффективность клозапина в отношении продуктивных и негативных симптомов шизофрении, как при краткосрочном, так и при длительном применении, кроме того, наблюдалась положительная динамика некоторых когнитивных нарушений.

При наблюдении за 980 пациентами в течение 2 лет показано, что у пациентов, получающих клозапин, риск суицидального поведения (оценивалось как число попыток суицида, так и госпитализаций для предотвращения суицида) был на 24% ниже, чем у пациентов, получавших оланзапин. Отличительным качеством клозапина является то, что он практически не вызывает выраженных экстрапирамидных реакций, таких как острая дистония и поздняя дискинезия. Побочные эффекты в виде паркинсонизма и акатизии отмечаются редко. В отличие от других нейролептиков, клозапин не вызывает увеличения или вызывает очень незначительное увеличение концентрации пролактина, что позволяет избежать таких побочных эффектов, как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция.

Потенциально серьезными побочными реакциями терапии клозапином являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет соответственно 3% и 0,7%.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь клозапин всасывается на 90-95%. Прием пищи не влияет на скорость и степень всасывания. За счет умеренного метаболизма при первом прохождении через печень абсолютная биодоступность клозапина составляет 50-60%.

Распределение

В равновесном состоянии на фоне приема препарата 2 раза в сутки максимальная концентрация в крови достигается в среднем через 2,1 часа (от 0,4 до 4,2 ч), объем

распределения составляет 1,6 л/кг. Связывание клозапина с белками плазмы крови составляет около 95%.

Метаболизм

Клозапин практически полностью метаболизируется изоферментами CYP1A2 и 3A4, и в некоторой степени изоферментом CYP2C19 и 2D6. Из основных метаболитов активностью обладает лишь один - десметил-производное. Его фармакологическое действие подобно действию клозапина, но выражено значительно слабее и менее продолжительно.

Выведение

Выведение клозапина носит двухфазный характер, период полувыведения конечной фазы в среднем составляет 12 часов (от 6 до 26 часов). После однократного приема препарата Лепонекс® в дозе 75 мг период полувыведения конечной фазы составляет в среднем 7,9 ч. Это значение возрастает до 14,2 ч при достижении равновесного состояния в результате применения препарата в дозе 75 мг в сутки в течение не менее 7 дней. В неизмененном виде клозапин обнаруживается в моче и кале лишь в следовых количествах. Около 50% принятой дозы клозапина выводится в виде метаболитов почками и 30% - через кишечник.

Линейность

Отмечено, что в равновесном состоянии при увеличении суточной дозы препарата с 37,5 мг до 75 мг и 150 мг (разделенной на 2 приема), наблюдается линейное дозозависимое увеличение площади под кривой "концентрация-время" (AUC), а также увеличение максимальной и минимальной концентраций в плазме крови.

Показания к применению

Шизофрения, резистентная к терапии

Лечение пациентов с шизофренией, резистентной к терапии, т.е. при отсутствии эффекта от применения типичных нейролептиков или при их непереносимости.

Отсутствие эффекта определяется как отсутствие удовлетворительного клинического улучшения, несмотря на лечение по крайней мере двумя имеющимися нейролептиками в адекватных дозах в течение необходимого периода времени.

Непереносимость определяется как невозможность добиться достаточного клинического улучшения при применении типичных нейролептиков в связи с развитием тяжелых и неподдающихся коррекции нежелательных неврологических реакций (экстрапирамидные побочные явления или поздняя дискинезия).

Риск повторного возникновения суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным психозом

С целью уменьшения риска повторного возникновения суицидального поведения у пациентов с шизофренией или шизоаффективным психозом с хроническим риском повторного возникновения суицидального поведения по данным истории болезни и текущей клинической картины.

Под суицидальным поведением понимаются действия пациента, в результате которых высок риск его/ее смерти.

Коррекция психотических расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона

С целью коррекции психотических расстройств у пациентов с болезнью Паркинсона при неэффективности стандартного лечения.

Неэффективность стандартного лечения определяется как недостаточный контроль психотических симптомов и/или ухудшение двигательных функций, неприемлемое с точки зрения функционального статуса, после принятия следующих мер:

- отмены антихолинергических препаратов, в том числе трициклических антидепрессантов;
- попытки уменьшить дозу антипаркинсонического препарата, обладающего дофаминэргическим эффектом.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к клозапину или любым другим компонентам препарата.

Невозможность регулярного проведения клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы.

Токсическая или идиосинкратическая гранулоцитопения/агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении/агранулоцитоза вследствие ранее применявшейся химиотерапии).

Нарушение функции костного мозга.

Эпилепсия, резистентная к проводимой терапии.

Алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния.

Коллапс и/или угнетение ЦНС любой этиологии.

Тяжелые заболевания почек или сердца (например, миокардит).

Активные заболевания печени, сопровождающиеся тошнотой, анорексией или желтухой; прогрессирующие заболевания печени, печеночная недостаточность.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами, обладающими выраженным потенциалом вызывать агранулоцитоз, включая нейролептики длительного высвобождения.

Паралитическая кишечная непроходимость.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с высоким риском развития нарушений мозгового кровообращения, а также у пожилых пациентов с деменцией.

Агранулоцитоз

В связи с тем, что препарат Лепонекс® может вызывать развитие агранулоцитоза, обязательным условием является соблюдение *следующих мер предосторожности.*

Одновременно с препаратом Лепонекс® не следует применять *лекарственные препараты, обладающие выраженным угнетающим действием на функцию костного мозга.* Кроме того, следует избегать одновременного применения антипсихотических препаратов длительного действия в форме депо, которые обладают потенциальным миелосупрессивным действием и не могут быть быстро выведены из организма при необходимости (например, при возникновении гранулоцитопении).

У пациентов, имеющих в анамнезе *первичное заболевание костного мозга*, возможно применение препарата Лепонекс® только в том случае, когда ожидаемый эффект терапии превосходит риск развития нежелательных реакций. Перед началом лечения препаратом Лепонекс® таким пациентам следует пройти тщательное обследование у гематолога.

Особое внимание следует уделять пациентам, имеющим низкое число лейкоцитов вследствие *доброкачественной этнической нейтропении.* Лечение препаратом Лепонекс® в таких случаях может быть начато после получения согласия гематолога.

Холинолитическая активность

Препарат Лепонекс® обладает м-холиноблокирующей активностью, что может вызывать побочные эффекты со стороны различных органов и систем организма. Тщательное наблюдение показано пациентам с гиперплазией предстательной железы и закрытоугольной глаукомой. Возможно, из-за своих антихолинергических свойств препарат Лепонекс® может вызывать нарушение перистальтики кишечника, степень тяжести которых варьирует от запора до кишечной непроходимости, закупорки копролитами и паралитической кишечной непроходимости. Описаны редкие случаи летального исхода.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В экспериментальных исследованиях у животных отмечалось токсическое действие препарата. Данные о применении препарата при беременности отсутствуют.

Препарат следует применять у беременных только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает риск для плода.

Новорожденные, подвергшиеся воздействию антипсихотических средств в третьем триместре беременности, находятся в группе риска развития экстрапирамидных расстройств и/или синдрома «отмены» после рождения. У таких новорожденных отмечалось развитие ажитации, мышечной гипертонии, гипотонии, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома и расстройств питания. Степень тяжести симптомов варьировала от легкой до тяжелой, требовавшей интенсивной терапии и длительной госпитализации.

Нейролептики, в т.ч. препарат Лепонекс®, следует применять при беременности только при очевидной необходимости. При необходимости прекращения применения препарата во время беременности отмену лечения препаратом Лепонекс® следует производить постепенно.

Грудное вскармливание

Исследования, проведенные у животных, позволяют предполагать, что клозапин выводится с грудным молоком и влияет на новорожденного, в связи с чем при применении препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

При применении других нейролептиков у некоторых пациенток репродуктивного возраста может возникать аменорея. При переводе таких пациенток на лечение препаратом Лепонекс® возможно восстановление нормального менструального цикла. В этой связи пациенткам репродуктивного возраста следует применять надежные методы контрацепции.

Способ применения и дозы

Таблетки препарата Лепонекс® принимают внутрь.

Применять препарат Лепонекс® следует только в том случае, если до начала лечения число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов находятся в пределах нормы, т.е. число лейкоцитов $\geq$ 3500/мм^3 (3,5×10^9/л), а абсолютное число нейтрофилов $\geq$ 2000/мм^3 (2,0×10^9/л). Кроме того, при применении препарата необходимо наличие возможности регулярно определять число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов: еженедельно

на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем не реже одного раза в 4 недели на протяжении всего курса лечения, а также спустя 4 недели после окончания лечения.

Дозу препарата следует подбирать индивидуально. У каждого пациента следует применять минимальную эффективную дозу. С целью минимизации риска развития гипотензии, судорожных приступов и седативного эффекта дозу следует подбирать с осторожностью, разделяя суточную дозу на несколько приемов.

У пациентов, получающих лекарственные препараты, взаимодействующие с клозапином (такие как бензодиазепины или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), необходима адекватная коррекция дозы препарата.

Переход с предшествующего лечения нейролептиками на терапию препаратом Лепонекс®

Применять препарат Лепонекс® в комбинации с другими нейролептиками не рекомендуется.

В том случае, когда лечение препаратом Лепонекс® необходимо начать у пациента, уже принимающего нейролептик внутрь, снижение дозы или отмену предшествующего препарата следует производить постепенно. На основании клинических данных лечащий врач должен определить необходимость прекращения приема другого нейролептика перед началом терапии препаратом Лепонекс®.

Рекомендованные дозы

Шизофрения, резистентная к терапии

Начальный этап лечения: в первый день применяют по 12,5 мг (1/2 таблетки по 25 мг) 1 или 2 раза в день; во второй день - 1 или 2 таблетки препарата по 25 мг. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, дозу препарата можно медленно увеличивать на 25 - 50 мг так, чтобы в течение 2-3 недель достичь суточной дозы, составляющей до 300 мг. Затем при необходимости суточную дозу можно увеличивать на 50 - 100 мг каждые 3 - 4 дня или, предпочтительней, 7 дней.

Терапевтический диапазон доз. У большинства пациентов наступления антипсихотического действия препарата следует ожидать при применении суточной дозы препарата Лепонекс® 300 - 450 мг (в несколько приемов). У некоторых пациентов эффективной может оказаться меньшая доза, другим может потребоваться доза до 600 мг в сутки. Суточную дозу можно делить на отдельные приемы неравномерно, принимая ее большую часть перед сном.

Максимальная доза. Для достижения полного терапевтического эффекта некоторым пациентам требуется применение более высокой дозы препарата. В этом случае целесообразно постепенное увеличение дозы (каждый раз не более чем на 100 мг) до

достижения 900 мг в сутки. Следует принимать во внимание возможность более частого развития побочных эффектов (в частности, появления судорог) при применении дозы, превышающей 450 мг в сутки.

Поддерживающая доза. После достижения максимального терапевтического эффекта у многих пациентов имеется возможность перейти на применение более низких поддерживающих доз. Уменьшать дозу препарата следует медленно и с осторожностью. Поддерживающее лечение должно продолжаться не менее 6 месяцев. Если суточная доза препарата не превышает 200 мг, можно перейти на однократный вечерний прием препарата.

Прекращение терапии. В случае запланированного прекращения лечения препаратом Лепонекс® рекомендуется постепенное уменьшение дозы в течение 1-2 недель. При необходимости внезапной отмены препарата (например, в случае развития лейкопении) следует установить тщательное наблюдение за пациентом в связи с возможным обострением психотической симптоматики и развитием синдрома отмены, связанного с прекращением антихолинэргического действия препарата, проявляющегося в виде профузного потоотделения, головной боли, тошноты, рвоты и диареи.

Возобновление лечения. Если после последнего приема препарата Лепонекс® прошло более 2-х дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы 12,5 мг (1/2 таблетки 25 мг), 1 или 2 раза в течение первого дня. При хорошей переносимости данной дозы, в последующем увеличение дозы до достижения терапевтического эффекта можно осуществлять быстрее, чем это рекомендуется для начала лечения препаратом. Однако если у пациента в первоначальный период лечения отмечалась остановка дыхания или сердечной деятельности, но затем дозу препарата удалось успешно довести до терапевтической, увеличение дозы при повторном применении препарата следует осуществлять с особой осторожностью.

Снижение риска повторного суицидального поведения при шизофрении и шизоаффективном психозе

При лечении пациентов с шизофренией и шизоаффективным психозом, имеющим риск повторного возникновения суицидального поведения, следует придерживаться тех же рекомендаций по способу применения и дозированию, которые приведены для пациентов с шизофренией, резистентной к терапии.

Для снижения риска суицидального поведения рекомендуется применение препарата Лепонекс®, по крайней мере, в течение 2-х лет. После двухлетнего курса лечения рекомендуется повторно оценить риск суицидального поведения. Далее необходимость

продолжения терапии препаратом Лепонекс® определяется на основании регулярной тщательной оценки риска повторного возникновения суицидального поведения.

Психоз при болезни Паркинсона (в случаях неэффективности стандартной терапии)

Начальная доза клозапина не должна превышать 12,5 мг в сутки (1/2 таблетки по 25 мг), ее следует принимать вечером. Далее дозу следует увеличивать на 12,5 мг, не чаще, чем 2 раза в неделю, до максимальной 50 мг. Дозу 50 мг следует применять не ранее конца второй недели после начала лечения. Всю суточную дозу предпочтительно принимать в 1 прием вечером.

Терапевтический диапазон доз. Средняя эффективная доза составляет в среднем 25 - 37,5 мг в сутки. В случае, если лечение суточной дозой 50 мг по крайней мере в течение 1 недели, не обеспечивает удовлетворительного терапевтического эффекта, возможно дальнейшее осторожное увеличение суточной дозы не более чем на 12,5 мг в неделю.

Дозу 50 мг в сутки можно превышать в исключительных случаях. Не следует превышать дозу 100 мг в сутки.

Увеличение дозы следует ограничить или отложить в случае развития ортостатической гипотензии, выраженного седативного эффекта или спутанности сознания. В течение первых недель лечения необходим контроль артериального давления.

Поддерживающая доза. Увеличение дозы антипаркинсонических препаратов, если это показано на основании оценки двигательного статуса, возможно не ранее, чем через 2 недели после полного купирования психотических симптомов.

Если увеличение вызывает повторное появление психотических симптомов, дозу препарата Лепонекс® можно увеличивать на 12,5 мг в неделю до максимальной дозы 100 мг в сутки, принимаемой в 1 или 2 приема (см. выше).

Прекращение терапии. При завершении терапии рекомендуется постепенно уменьшать суточную дозу на 12,5 мг не чаще, чем 1 раз в неделю (предпочтительнее, в 2 недели).

Лечение должно быть сразу же прекращено в случае развития нейтропении или агранулоцитоза. В этой ситуации необходимо тщательное психиатрическое наблюдение, так как симптомы могут быстро рецидивировать.

Эозинофилия

В случае развития эозинофилии рекомендовано отменить лечение препаратом Лепонекс®, если число эозинофилов превышает 3000/мм^3, возобновлять лечение следует только после уменьшения числа эозинофилов менее 1000/мм^3.

Тромбоцитопения

Рекомендовано отменить лечение препаратом Лепонекс®, если число тромбоцитов снижается менее 50000/мм^3.

Регулярный контроль числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов

За 10 дней до начала лечения препаратом Лепонекс® следует определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями (число лейкоцитов ≥ 3500/мм^3 и абсолютное число нейтрофилов ≥ 2000 мм^3). После начала терапии препаратом Лепонекс® число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов следует контролировать еженедельно на протяжении 18 недель, в последующем - не реже одного раза в 4 недели в течение всего срока приема препарата, и через 4 недели после полной отмены препарата Лепонекс®.

Во время каждого визита лечащий врач должен напоминать пациенту о необходимости немедленного обращения к врачу при возникновении любых симптомов инфекционного заболевания, при повышении температуры тела, боли в горле или других гриппоподобных симптомах. В случае возникновения любых симптомов инфекции следует немедленно определить лейкоцитарную формулу крови.

Уменьшение числа лейкоцитов и/или абсолютного числа нейтрофилов

В случае, если в первые 18 недель лечения препаратом Лепонекс® число лейкоцитов уменьшается до 3500-3000/мм^3 и/или абсолютное число нейтрофилов уменьшается до 2000-1500/мм^3, контроль этих показателей следует проводить по крайней мере 2 раза в неделю. После 18 недель терапии препаратом Лепонекс® гематологический контроль с минимальной частотой 2 раза в неделю необходим в том случае, если число лейкоцитов уменьшается до 3000-2500/мм^3 и/или абсолютное число нейтрофилов - до 1500-1000/мм^3.

Кроме того, если в период терапии препаратом Лепонекс® отмечается существенное уменьшение числа лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем, следует провести повторное определение числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Существенным считают однократное уменьшение числа лейкоцитов на 3000/мм^3 и более, или в случае суммарного уменьшения на 3000/мм^3 или более в течение 3-х недель.

Препарат следует немедленно отменить, если в первые 18 недель терапии число лейкоцитов уменьшается до <3000/мм^3 или абсолютное число нейтрофилов уменьшается до <1500/мм^3, и если в период после 18 недель терапии препаратом Лепонекс® число лейкоцитов уменьшается до <2500/мм^3 или абсолютное число нейтрофилов уменьшается до <1000/мм^3. В этих случаях необходимо ежедневное определение числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы и тщательное наблюдение за пациентами в отношении возникновения у них гриппоподобных симптомов или других признаков, указывающих на наличие инфекционного заболевания. После отмены препарата гематологический контроль проводится до полной нормализации гематологических показателей.

Если после отмены препарата Лепонекс® наблюдается дальнейшее уменьшение числа лейкоцитов ниже 2000/мм^3 и/или абсолютного числа нейтрофилов ниже 1000/мм^3, лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога. По возможности пациент должен быть госпитализирован в специализированное гематологическое отделение, где возможно помещение в отдельный бокс и введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Терапию колониестимулирующим фактором рекомендуется прекращать после увеличения числа нейтрофилов до уровня, превышающего 1000/мм^3.

У пациентов, которым препарат Лепонекс® был отменен в связи с развитием лейкопении и/или нейтропении, нельзя применять его повторно.

Для подтверждения значений гематологических показателей рекомендуется проводить на следующий день повторный анализ крови, однако препарат Лепонекс® следует отменить уже после получения результатов первого анализа.

Таблица 1. Контроль показателей крови в течение первых 18 недель лечения препаратом Лепонекс®

Количество клеток крови		Необходимые действия
Число лейкоцитов /мм^3 (/л)	Абсолютное число нейтрофилов /мм^3 (/л)	
≥3500 (≥3,5×10^9)	≥2000 (≥2,0×10^9)	Продолжение лечения препаратом Лепонекс®.
3000-3500 (3,0×10^9–3,5×10^9)	1500-2000 (1,5×10^9–2,0×10^9)	Продолжение лечения препаратом Лепонекс®. Контроль анализа крови 2 раза в неделю до стабилизации показателей или увеличения количества нейтрофилов и лейкоцитов.
<3000 (<3,0×10^9)	<1500 (<1,5×10^9)	Незамедлительное прекращение лечения препаратом Лепонекс®. Контроль анализов крови каждый день до нормализации показателей. Контроль инфекционных осложнений. Прием препарата Лепонекс® не

		возобновлять.

Таблица 2. Контроль показателей крови после первых 18 недель лечения препаратом Лепонекс®

Количество клеток крови		Необходимые действия
Число лейкоцитов /мм^3 (/л)	Абсолютное число нейтрофилов/мм^3 (/л)	
≥3000 (>3,0×10^9)	≥1500 (>1,5×10^9)	Продолжение лечения препаратом Лепонекс®.
2500-3000 (2,5×10^9–3,0×10^9)	1000-1500 (1,0×10^9–1,5×10^9)	Продолжение лечения препаратом Лепонекс®. Контроль анализа крови 2 раза в неделю до стабилизации параметров или увеличения нейтрофилов и лейкоцитов.
<2500 (<2,5×10^9)	<1000 (<1,0×10^9)	Незамедлительное прекращение лечения препаратом Лепонекс®. Контроль анализов крови ежедневно до нормализации показателей. Контроль инфекционных осложнений. Прием препарата Лепонекс® не возобновлять.

Прерывание терапии в связи с негематологическими причинами. Пациентам, у которых терапия препаратом Лепонекс® продолжавшаяся более 18 недель, была прервана на срок более 3 дней (но менее 4 недель), показан еженедельный контроль числа лейкоцитов и нейтрофилов в крови в течение дополнительных 6 недель. Если при этом гематологических изменений не отмечается, дальнейший контроль гематологических показателей может осуществляться не реже, чем 1 раз в 4 недели. Если же терапия препаратом Лепонекс® была прервана на 4 недели или более, в последующие 18 недель лечения требуется еженедельный гематологический контроль.

Применение у пациентов в возрасте 60 лет и старше

Рекомендуется начинать лечение с очень малых доз (12,5 мг 1 раз в сутки в первый день) и дальнейшем повышать дозу не более чем на 25 мг в день.

Опыт применения препарата Лепонекс® у пациентов в возрасте 60 лет и старше не позволяет сделать вывод о существовании различий ответа на лечение препаратом Лепонекс® у пациентов разных возрастных групп.

Применение у пациентов с судорогами в анамнезе, заболеваниями сердечно-сосудистой системы или заболеваниями почек

У пациентов с судорогами в анамнезе, при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы или заболеваний почек доза препарата, в первый день должна составлять 12,5 мг 1 раз в сутки; дальнейшее увеличение дозы следует проводить медленно и постепенно. (Примечание: заболевания сердечно-сосудистой системы тяжелой степени и заболевания почек тяжелой степени являются противопоказаниями к применению препарата Лепонекс®).

Побочное действие

Нежелательные эффекты клозапина в основном предсказуемы на основании его фармакологических свойств за исключением агранулоцитоза.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при применении клозапина являются агранулоцитоз, судороги, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и лихорадка. Наиболее частыми нежелательными эффектами клозапина являются сонливость/седация, головокружение, тахикардия, запор, повышенное слюноотделение.

В клинических исследованиях доля пациентов, прекративших прием препарата из-за нежелательных явлений, связанных с препаратом, составляла от 7,1% до 15,6%. Наиболее частыми причинами прекращения приема были лейкопения, сонливость, головокружение и психотические нарушения.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные во время клинических исследований препарата

НЛР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Частота встречаемости оценивалась следующим образом: возникающие «очень часто» (≥1/10), «часто» (≥1/100, <1/10), «нечасто» (≥1/1000, <1/100), «редко» (≥1/10000, <1/1000), «очень редко» (<1/10000), включая отдельные сообщения. В пределах каждой группы частоты встречаемости НЛР указаны в порядке уменьшения их тяжести.

Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: часто – лейкопения (уменьшение количества лейкоцитов), нейтропения, эозинофилия, лейкоцитоз; нечасто –

агранулоцитоз; редко – анемия, лимфопения; очень редко – тромбоцитопения, тромбоцитоз.

В большинстве случаев (примерно в 70%) агранулоцитоз возникает в первые 18 недель лечения. Чтобы не допустить развития этого угрожающего жизни нежелательного явления, препарат Лепонекс® требуется немедленно отменить. Необходимо регулярно определять число лейкоцитов. Несмотря на то, что, как правило, проявления агранулоцитоза обратимы после отмены лечения препаратом, они могут приводить к сепсису и летальному исходу.

Также могут возникать лейкоцитоз и/или эозинофилия неясной этиологии, в особенности в первые несколько недель лечения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – увеличение массы тела (4–31%); редко – ухудшение течения сахарного диабета, нарушение толерантности к глюкозе, развитие сахарного диабета; очень редко – гиперосмолярная кома, кетоацидоз, выраженная гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Нарушения психики: часто – дизартрия; нечасто – дисфемия (заикание); редко – ажитация, беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сонливость/седация (39–46%), головокружение (19–27%); часто – припадки/судороги/миоклонические приступы, экстрапирамидные симптомы, акатизия, тремор, ригидность мышц, головная боль; нечасто – злокачественный нейролептический синдром (ЗНС); редко – спутанность сознания, делирий; очень редко – поздняя дискинезия, обсессивно-компульсивные расстройства.

Препарат Лепонекс® может вызывать изменения на ЭЭГ, в том числе комплексы пик–волна, а также снижает судорожный порог (степень снижения зависит от дозы) и может вызывать миоклонические или генерализованные судорожные приступы.

Вероятность перечисленных нарушений увеличивается в случае быстрого увеличения дозы и у пациентов с уже имевшейся эпилепсией. В подобных случаях следует уменьшить дозу препарата и при необходимости начать противосудорожную терапию. Применения карбамазепина следует избегать, поскольку он может угнетать кроветворение; в случае применения других противосудорожных средств следует помнить о возможности фармакокинетического взаимодействия. Сообщалось о судорогах с летальным исходом.

Экстрапирамидные нарушения, возникающие на фоне применения препарата Лепонекс®, протекают в более легкой форме и возникают реже, чем в случае применения традиционных антипсихотических средств. До сих пор не подтверждено, что в качестве

побочного эффекта во время лечения препаратом Лепонекс® может возникать острая дистония.

В очень редких случаях при терапии препаратом Лепонекс® отмечалась поздняя дискинезия у пациентов, которые ранее получали другие антипсихотические препараты, поэтому причинно-следственную связь между этими явлениями и применением препарата Лепонекс® установить не удалось. У пациентов, у которых поздняя дискинезия развивалась на фоне применения других антипсихотиков, на фоне лечения препаратом Лепонекс® состояние улучшалось.

Нечасто у пациентов, получавших препарат Лепонекс® в отдельности или в комбинации с препаратами лития либо другими препаратами центрального действия, отмечалось развитие ЗНС.

В подобных случаях следует немедленно отменить препарат Лепонекс® и начать интенсивную терапию. Основными симптомами ЗНС являются мышечная ригидность, гипертермия, когнитивные изменения и вегетативная лабильность.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нечеткость зрения.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – тахикардия (25%, особенно в первые недели терапии); часто – изменения на электрокардиограмме (ЭКГ); редко – циркуляторный коллапс, аритмия, миокардит, перикардит; очень редко – кардиомиопатия, остановка сердца.

Часто могут возникать изменения ЭКГ (депрессия сегмента ST, уплощение и инверсия зубца Т, нарушение проводимости); также отмечались отдельные случаи аритмии, перикардита (с перикардиальным выпотом или без него), кардиомиопатии и миокардита (с эозинофилией или без нее), некоторые из которых закончились летальным исходом. Клинические проявления могут напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа. По этой причине у пациентов, у которых на фоне применения препарата Лепонекс® развилась тахикардия покоя, сопровождающаяся аритмией, одышкой или проявлениями сердечной недостаточности, следует заподозрить миокардит, а в случае подтверждения такого диагноза лечение препаратом следует отменить.

Описаны очень редкие случаи желудочковой тахикардии, остановки кровообращения и удлинения интервала QT, которое может сопровождаться пируэтной тахикардией; однако данных, убедительно указывающих на причинно-следственную связь этих явлений с применением данного лекарственного препарата, не имеется.

Нарушения со стороны сосудов: часто – обморок, ортостатическая гипотензия, артериальная гипертензия; редко – тромбоэмболия, включая летальные случаи и случаи сочетания тромбоэмболии с некрозом органов (например, кишечника), шок как результат

тяжелой артериальной гипотензии, в особенности на фоне агрессивного увеличения дозы препарата (с такими потенциально тяжелыми последствиями, как остановка кровообращения или дыхания).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – аспирация пищи, пневмония и инфекции нижних дыхательных путей (в отдельных случаях с летальным исходом); очень редко – угнетение дыхания/остановка дыхания.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – запор (14-25%), гиперсаливация (31-48%); часто – тошнота, рвота, сухость во рту; редко – дисфагия; очень редко – кишечная непроходимость/закупорка копролитами/паралитическая кишечная непроходимость, увеличение околоушной слюнной железы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – увеличение активности «печеночных» ферментов; редко – панкреатит, гепатит, холестатическая желтуха; очень редко – фульминантный некроз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожные реакции.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – задержка мочи, недержание мочи; очень редко – интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: очень редко – приапизм.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – доброкачественная гипертермия, нарушения потоотделения/терморегуляции, чувство усталости; очень редко – внезапная смерть (причины неизвестны).

Лабораторные и инструментальные данные: редко – повышение активности креатинфосфокиназы; очень редко – гипонатриемия.

Летальные исходы на фоне лечения

Известно, что у психиатрических пациентов, получающих традиционные антипсихотические средства, случается внезапная смерть неясной этиологии; подобные случаи описаны и у пациентов, не получавших каких-либо препаратов.

Подобные случаи имели место и на фоне лечения препаратом Лепонекс®, даже у пациентов молодого возраста. Возможно, они связаны с побочными эффектами препарата Лепонекс® со стороны сердечно-сосудистой системы (изменения ЭКГ, аритмии, кардиомиопатии, миокардит).

НЛР, полученные из спонтанных сообщений и публикаций

Сообщения о нежелательных эффектах препарата были получены из популяции неопределенного размера, вследствие чего частоту встречаемости определить невозможно (частота неизвестна).

Инфекционные и паразитарные заболевания: сепсис.

Нарушения со стороны иммунной системы: лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), ангионевротический отек, лейкоцитокластический васкулит.

Нарушения со стороны эндокринной системы: псевдофеохромоцитома.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: ожирение.

Нарушения со стороны нервной системы: холинергический синдром, изменения на ЭЭГ, синдром «Пизанской башни» (боковой наклон туловища и головы, иногда с некоторой ротацией и с отклонением туловища кзади), синдром беспокойных ног.

Нарушения со стороны сердца: инфаркт миокарда*, миокардит*, боль в грудной клетке/стенокардия, ощущение «сердцебиения», фибрилляция предсердий, недостаточность митрального клапана при кардиомиопатии, связанной с клозапином.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: выпот в плевральную полость, синдром апноэ во сне, бронхоспазм, заложенность носа.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: мегаколон*, ишемия/инфаркт кишечника*, некроз кишечника*, язва кишечника* и перфорация кишечника*, диарея, дискомфорт в брюшной полости/изжога/диспепсия, колит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: стеатоз печени, некроз печени, гепатотоксичность, фиброз печени, цирроз печени, поражение печени (печеночное, холестатическое, смешанное), включая жизнеугрожающие состояния, печеночная недостаточность, приводящая к смертельному исходу или пересадке печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нарушение пигментации.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: рабдомиолиз, мышечная слабость, мышечные спазмы, боль в мышцах, системная красная волчанка.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, ночное недержание мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: ретроградная эякуляция.

Общие нарушения и нарушения в месте введения: полисерозит.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: падение (связанное с судорогами, сомноленцией, постуральной гипотензией, сенсорной и двигательной нестабильностью, индуцированными клозапином).

*Данные НР в некоторых случая заканчивались летальным исходом.

Применение у пациентов старше 60 лет

При лечении препаратом Лепонекс® у пациентов старше 60 лет возможно развитие ортостатической гипотензии. Кроме того, сообщалось о редких случаях тахикардии, которая может сохраняться длительно. Пациенты этой возрастной группы, особенно имеющие нарушения функции сердечно-сосудистой системы, могут быть более чувствительны к указанным эффектам. Пациенты пожилого возраста могут быть особенно чувствительны к антихолинергическим эффектам клозапина, приводящим к таким проявлениям, как задержка мочеиспускания и запор.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

В случаях острой преднамеренной или случайной передозировки препаратом Лепонекс®, исход которых был зарегистрирован, смертность составляет около 12%. Большинство летальных исходов были обусловлены сердечной недостаточностью или аспирационной пневмонией и возникли после приема доз препарата, превышавших 2000 мг. Описаны случаи выздоровления после приема дозы свыше 10000 мг. Однако у нескольких взрослых пациентов, в основном у тех, кто ранее не получал препарат Лепонекс®, прием препарата в дозе 400 мг привел к развитию угрожавших жизни коматозных состояний и в одном случае - к летальному исходу. У детей младшего возраста прием 50 - 200 мг препарата Лепонекс® оказывал сильное седативное действие или приводил к развитию комы, при этом летальных исходов не зарегистрировано.

Жалобы и симптомы

Сонливость, летаргия, спутанность сознания, кома, арефлексия, галлюцинации, ажитация, делирий, экстрапирамидные симптомы, оживление рефлексов, судороги; гиперсаливация, расширение зрачков, «затуманивание» зрения, колебание температуры тела; артериальная гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмия; аспирационная пневмония, одышка, угнетение дыхания или дыхательная недостаточность.

Лечение

Специфического антидота для препарата Лепонекс® не существует. В первые 6 часов после приема препарата - промывание желудка и/или применение активированного угля. Симптоматическая терапия при непрерывном контроле функций сердечно-сосудистой системы, поддержании функции дыхания, контроле электролитов и кислотно-щелочного равновесия.

Перитонеальный диализ и гемодиализ в случае олиго- или анурии (однако, применение данным методов вряд ли способствует значительному увеличению выведения в связи с высокой способностью клозапина связываться с белками плазмы крови).

Для коррекции некоторых симптомов возможно применение нижеуказанных методов.

Антихолинергические эффекты

Применение ингибиторов холинэстеразы, в том числе физостигмина (проникает через гематоплацентарный барьер), пиридостигмина и неостигмина.

Аритимия

Применение препаратов калия, натрия бикарбоната или препаратов наперстянки в зависимости от симптомов; противопоказано применение хинидина и прокаинамида.

Артериальная гипотензия

Внутривенное введение раствора альбумина или других плазмозаменяющих растворов. Наиболее эффективными стимуляторами кровообращения являются допамин и производные ангиотензина. Противопоказано применение эпинефрина и других бета-адреномиметиков, поскольку при их применении может развиваться дополнительная вазодилатация.

Судороги

В/в введение диазепама или медленная в/в инфузия фенитоина. Противопоказано применение барбитуратов длительного действия.

По причине возможности развития отсроченных реакций тщательное медицинское наблюдение следует осуществлять в течение минимум 5 дней.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременно с клозапином нельзя применять препараты, обладающие существенным угнетающим действием на функцию костного мозга. Не следует применять клозапин одновременно с антипсихотическими препаратами длительного действия в форме депо, которые обладают потенциальным миелосупрессивным действием и не могут быть быстро выведены из организма при необходимости, например, при возникновении нейтропении.

Клозапин может усиливать центральное действие этанола, ингибиторов МАО и препаратов, угнетающих ЦНС (таких как средства для наркоза, блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов и бензодиазепины). Отмечены случаи летального исхода при применении комбинаций данных препаратов с клозапином.

Особую осторожность рекомендуется соблюдать при лечении клозапином пациентов, получающих (или недавно получавших) бензодиазепины или любые другие психотропные препараты, поскольку при этом повышается риск развития коллапса, который в редких случаях может быть тяжелым и приводить к остановке сердца и/или дыхания. Неясно, может ли коррекция дозы предотвратить развитие остановки сердца и/или дыхания.

Одновременный прием препаратов лития или других препаратов, влияющих на функцию ЦНС, может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома.

Из-за возможности аддитивного действия следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, обладающих антихолинергическим, гипотензивным эффектами, а также препаратов, угнетающих дыхание.

Благодаря своему α-адреноблокирующему действию, клозапин может ослаблять гипертензивное действие норэпинефрина или других препаратов с преимущественным α-адреномиметическим действием, и парадоксально изменять сосудосуживающий эффект эпинефрина.

Поскольку клозапин может снижать судорожный порог, возможно возникновение необходимости в коррекции дозы противоэпилептических препаратов.

Имеются отдельные сообщения о возникновении тяжелых судорожных приступов, в том числе у пациентов без эпилепсии, а также о случаях делирия при одновременном применении клозапина с вальпроевой кислотой. Эти случаи, возможно, являются результатом фармакодинамического взаимодействия, механизм которого остается неясным.

При одновременном применении с препаратами, обладающими выраженной способностью к связыванию с белками плазмы крови (например, варфарин и дигоксин) возможно увеличение концентрации таких препаратов в плазме крови в связи с конкурирующим взаимодействием на уровне белков плазмы крови. При необходимости следует корректировать дозу таких препаратов.

Также как и другие нейролептики, клозапин необходимо с осторожностью применять одновременно с другими лекарственными средствами, вызывающими удлинение интервала QT или электролитные нарушения.

Фармакокинетическое взаимодействие

Клозапин является субстратом многих изоферментов группы цитохрома CYP450, в частности 1A2 и 3A4 и 2D6, что снижает риск возникновения метаболических взаимодействий на уровне каждого отдельного изофермента. Тем не менее, концентрацию клозапина в плазме крови следует контролировать у пациентов, получающих лечение

несколькими препаратами, имеющими сродство к одному или более указанных изоферментов.

Одновременное применение препаратов, способных взаимодействовать с данными изоферментами может приводить к увеличению или уменьшению концентрации клозапина или одновременно применяемых препаратов в плазме крови.

Теоретически клозапин может приводить к увеличению концентрации в плазме крови трициклических антидепрессантов, производных фенотиазина или противоаритмических препаратов 1С класса, которые, как известно, связываются с изоферментом CYP2D6. Возможно возникновение необходимости в уменьшении дозы указанных препаратов. На данный момент, однако, не отмечено клинически значимых взаимодействий.

Одновременное применение с препаратами, влияющими на активность изоферментов системы цитохрома CYP450, может приводить к изменению концентрации клозапина в плазме крови.

Ингибиторы изоферментов системы цитохрома CYP450

Одновременное применение с препаратами, подавляющими активность изоферментов системы цитохрома CYP450, такими как циметидин (ингибитор изоферментов CYP1A2, 3A4, и 2D6) или эритромицин (ингибитор изофермента CYP3A4), кларитромицин, азитромицин, флувоксамин (1A2), перазин (1A2) или ципрофлоксацин (1A2) и гормональными контрацептивами для приема внутрь (1A2, 3A4, 2C19) с клозапином в высоких дозах приводило к повышению концентрации клозапина в плазме крови и возникновению нежелательных реакций.

У пациентов, получавших клозапин одновременно с флувоксамином, ингибитором изоферментов CYP3A4 и CYP1A2, отмечалось увеличение концентрации первого в плазме крови (до 10 раз) или другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, такими как пароксетин (ингибитор изофермента CYP1A2 и CYP2D6), сертралином (ингибитор изофермента CYP2C8/9 и CYP2D6), флуоксетином (ингибитор изофермента CYP2D6, увеличение до 2 раз) или циталопрамом (возможно, слабый ингибитор изофермента CYP1A2, обладающий, скорее всего, самой слабой способностью среди всех ингибиторов обратного захвата серотонина, обуславливающей развитие клинически значимого взаимодействия). Несмотря на вышесказанное, существуют сообщения о развитии клинически значимого взаимодействия при одновременном применении клозапина и циталопрама. Отмечалось также увеличение концентрации клозапина в плазме крови при одновременном применении с венлафаксином.

Мощные ингибиторы/индукторы изофермента CYP3A4, такие как азоловые антимикотики и ингибиторы протеаз, потенциально могут изменять концентрацию клозапина в плазме крови, однако до настоящего времени такие взаимодействия не описаны.

Субстраты изоферментов

Кофеин (субстрат изофермента CYP1A2) может вызывать увеличение концентрации клозапина в плазме крови. Концентрация клозапина уменьшается приблизительно на 50% в течение 5 дней после отмены кофеина. Следует принимать данное явление во внимание в случае изменения режима потребления кофе/чая.

При одновременном применении клозапина с ципрофлоксацином в дозе 250 мг два раза отмечалось увеличение концентрации клозапина и N-десметилклозапина в плазме крови. Также отмечены случаи взаимодействия при одновременном применении клозапина с норфлоксацином или эноксацином.

Индукторы изоферментов системы цитохрома P450

Препараты, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 системы цитохорома P450 (например, карбамазепин или рифампицин) могут способствовать уменьшению концентрации клозапина в плазме крови. При отмене одновременного лечения карбамазепином отмечалось увеличение клозапина в плазме крови.

При одновременном применении с фенитоином отмечено уменьшение концентрации клозапина в плазме крови с последующим уменьшением эффективности ранее эффективной дозы препарата.

Компоненты табачного дыма являются индукторами изофермента CYP1A2. В случае резкого прекращения курения у заядлых курильщиков возможно увеличение концентрации клозапина в плазме крови и, как следствие, выраженности побочных эффектов препарата.

Омепразол является индуктором изофермента CYP1A2 и CYP3A4, а также ингибитором изофермента CYP2C19. Получены отдельные сообщения о взаимодействии с ингибиторами протонной помпы (увеличение концентрации клозапина при одновременном применении с омепразолом и пантопразолом или с комбинацией ланзопразола и пароксетина).

Особые указания

Агранулоцитоз

Потенциально серьезными побочными эффектами препарата Лепонекс® являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет соответственно 3% и 0,7%. Агранулоцитоз может представлять угрозу для жизни.

После того как определение числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов получило широкое распространение, частота возникновения агранулоцитоза и уровень смертности среди пациентов, у которых возник агранулоцитоз, заметно снизились. По этой причине меры предосторожности, приведенные ниже, являются обязательными.

Препарат Лепонекс® следует применять только у пациентов с шизофренией или у пациентов с психозом, ассоциированным с болезнью Паркинсона, у которых показано отсутствие ответа или недостаточный ответ на лечение другими антипсихотическими препаратами, или у которых на фоне применения других антипсихотических препаратов возникают тяжелые экстрапирамидные побочные эффекты (в особенности, поздние дискинезии). Препарат Лепонекс® также можно применять у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством, у которых, как можно полагать на основании их анамнеза и текущей клинической картины, в течение длительного времени сохраняется риск рецидивов суицидального поведения.

У пациентов всех перечисленных категорий препарат Лепонекс® применяют при соблюдении следующих условий:

- до начала лечения должны находиться в норме как число лейкоцитов ($\geq 3{,}5 \times 10^9$/л [3500/мм^3]), так и число других форменных элементов крови;
- у пациентов следует регулярно контролировать число лейкоцитов и абсолютное число нейтрофилов (АЧН) на фоне лечения (еженедельно в течение первых 18 недель, а затем не реже одного раза в месяц) и в течение 1 месяца после окончательной отмены препарата Лепонекс®.

У пациентов, у которых в прошлом на фоне применения лекарственных препаратов возникали гематологические нарушения, применять препарат Лепонекс® противопоказано.

Врачу, проводящему терапию препаратом, следует в полной мере соблюдать требования, касающиеся безопасности.

В ходе каждой консультации пациенту, получающему препарат Лепонекс®, необходимо напоминать о том, что при появлении каких-либо признаков инфекционного заболевания ему следует немедленно связаться с лечащим врачом. Особого внимания требуют жалобы на гриппоподобные симптомы или другие признаки инфекционных заболеваний (в частности на лихорадку или боль в горле), что может указывать на нейтропению. В подобных случаях следует немедленно провести общий анализ крови.

Особые предосторожности

Гематологические показатели

Поскольку препарат Лепонекс® может вызывать агранулоцитоз, необходимо соблюдать следующие меры предосторожности.

Одновременно с препаратом Лепонекс® не следует применять лекарственные препараты, которые способны значительно угнетать кроветворение. Также следует избегать одновременного применения препарата Лепонекс® с депо-формами антипсихотических препаратов, поскольку подобные препараты могут угнетать кроветворение, и в экстренной ситуации (например, при гранулоцитопении) быстрое выведение таких лекарственных форм из организма невозможно.

У пациентов с первичными заболеваниями костного мозга в анамнезе препарат Лепонекс® следует применять только если ожидаемая польза превышает возможный риск. Такие пациенты перед началом лечения должны быть тщательно обследованы гематологом.

Перед применением препарата Лепонекс® у пациентов с низким числом лейкоцитов, обусловленным доброкачественной этнической нейтропенией, следует получить согласие гематолога.

Мониторинг числа лейкоцитов и АЧН

За 10 дней до начала лечения препаратом Лепонекс® следует определить число лейкоцитов и других форменных элементов крови, чтобы убедиться, что препарат будут получать только пациенты с нормальными показателями (число лейкоцитов $\geq 3{,}5 \times 10^9$/л [3500/мм^3]) и АЧН $\geq 2 \times 10^9$/л [2000/мм^3]). В течение первых 18 недель лечения число лейкоцитов и АЧН следует определять каждую неделю, а в ходе дальнейшего лечения – не реже 1 раза в месяц; контролировать эти параметры следует и в течение одного месяца после окончательной отмены препарата Лепонекс®. В ходе каждой консультации пациенту, получающему препарат Лепонекс®, необходимо напоминать о том, что при первых признаках лихорадки, боли в горле, других гриппоподобных симптомах и, в особенности, других симптомах инфекционного заболевания, которые могут указывать на нейтропению, ему следует немедленно обратиться к лечащему врачу. В подобных случаях следует немедленно определить лейкоцитарную формулу.

Прерывание терапии в связи с негематологическими причинами

Тем пациентам, у которых терапия препаратом Лепонекс®, продолжавшаяся более 18 недель, была прервана на срок более 3 дней (но менее 4 недель), показан еженедельный контроль числа лейкоцитов в крови в течение дополнительных 6 недель. Если никаких нарушений не выявлено, можно перейти на контроль показателей крови с интервалом 4 недели (но не реже). Если же терапия препаратом Лепонекс® была прервана на 4 недели или более, в последующие 18 недель лечения показатели крови следует контролировать еженедельно.

Низкое число лейкоцитов и АЧН

Если в первые 18 недель лечения препаратом Лепонекс® число лейкоцитов уменьшается до 3,0-3,5×10^9/л (3000-3500/мм^3) и/или АЧН уменьшается до 1,5-2,0×10^9/л (1500-2000/мм^3), общий анализ крови требуется проводить по крайней мере 2 раза в неделю. То же требование действует и в том случае, если после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до 2,5-3,0×10^9/л (2500-3000/мм^3) и/или АЧН уменьшается до 1,0-1,5×10^9/л (1000-1500/мм^3).

При значительном уменьшении числа лейкоцитов относительно исходного значения, необходимо повторно определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. «Значительное» снижение определяют как единовременное уменьшение числа лейкоцитов на 3,0×10^9/л (3000/мм^3) или более, либо как суммарное уменьшение на 3,0×10^9/л (3000/мм^3) или более в течение 3-недельного периода.

Препарат Лепонекс® следует немедленно отменить, если в первые 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до <3,0×10^9/л (3000/мм^3) или АЧН уменьшается до <1,5×10^9/л (1500/мм^3), либо если в период после 18 недель лечения число лейкоцитов уменьшается до <2,5×10^9/л (2500/мм^3) или АЧН уменьшается до <1,0×10^9/л (1000/мм^3). Впоследствии число лейкоцитов и число других форменных элементов крови следует определять ежедневно, а пациентов следует пристально наблюдать на предмет развития гриппоподобных симптомов или других симптомов, указывающих на инфекционное заболевание. После отмены препарата Лепонекс® контролировать показатели крови следует до тех пор, пока они не возвратятся к норме.

Если, несмотря на отмену препарата Лепонекс®, число лейкоцитов уменьшилось ниже 2,0×10^9/л (2000/мм^3) и/или АЧН уменьшилось ниже 1,0×10^9/л (1000/мм^3), лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога.

По возможности, пациента следует направить в специализированное гематологическое отделение, где возможно размещение его в отдельном боксе и применение ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) или Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор). Колониестимулирующий фактор рекомендуется отменить после того, как АЧН вновь увеличится до уровня выше 1,0×10^9/л (1000/мм^3).

В случае развития инфекционного заболевания следует немедленно начать антибиотикотерапию в связи с возможностью развития септического шока.

У пациентов, которым препарат Лепонекс® был отменен по причине низкого числа лейкоцитов (см. выше), не рекомендовано повторное применение препарата. Для подтверждения значений гематологических показателей анализ крови рекомендуется

проводить два дня подряд, однако препарат Лепонекс® следует отменить уже после получения результатов первого анализа.

В случае развития эозинофилии отменять препарат Лепонекс® рекомендуется, если число эозинофилов превышает $3,0\times10^9$/л (3000/мм^3), а возобновлять лечение можно только после уменьшения числа эозинофилов до уровня ниже $1,0\times10^9$/л (1000/мм^3).

В случае развития тромбоцитопении препарат Лепонекс® рекомендовано отменить, если число тромбоцитов уменьшилось до $<50\times10^9$/л (50 000/мм^3).

Другие меры предосторожности

Кардиотоксичность

У пациентов с заболеванием сердца препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день – 12,5 мг в один прием). Дозу следует увеличивать медленно и постепенно. Пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы тяжелой степени препарат противопоказан. Пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или у которых при физикальном обследовании выявлены нарушения со стороны сердца, следует направить к специалисту для прохождения дальнейшего обследования, которое должно включать ЭКГ. У таких пациентов препарат Лепонекс® следует применять только в том случае, если ожидаемая польза превышает возможный риск. Лечащему врачу следует рассмотреть вопрос о проведении ЭКГ перед началом лечения.

На фоне применения препарата Лепонекс® может возникать ортостатическая гипотензия с обмороком или без него. В редких случаях (примерно у одного пациента из 3000) коллапс может быть тяжелым и сопровождаться остановкой кровообращения и/или дыхания с возможным летальным исходом. Вероятность подобных явлений увеличивается на этапе начального подбора дозы (в особенности в случае быстрого увеличения дозы); очень редко они возникали даже после первого применения препарата. Подобные осложнения, по-видимому, чаще возникают на фоне применения препарата одновременно с бензодиазепинами или другими психотропными средствами. В связи с этим в начале лечения препаратом Лепонекс® необходимо обеспечить тщательное медицинское наблюдение пациента.

Миокардит и кардиомиопатия

В первые 2 месяца лечения в редких случаях может возникать тахикардия покоя, сопровождающаяся аритмией, одышкой или симптомами сердечной недостаточности; в очень редких случаях названные явления могут возникать и на более поздних этапах лечения. Если подобные симптомы возникают (в особенности в период подбора дозы), следует как можно раньше провести диагностические мероприятия с тем, чтобы исключить миокардит. Симптомы миокардита, вызванного клозапином, также могут

напоминать симптомы инфаркта миокарда или гриппа. Также отмечались случаи инфаркта миокарда с летальным исходом. Однако из-за тяжелого заболевания сердца, имевшегося у пациентов еще до начала лечения, оценить причинно-следственную связь с применением препарата представлялось затруднительным.

При подозрении на миокардит или кардиомиопатию препарат Лепонекс® следует немедленно отменить, а пациента без промедления направить к кардиологу. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях миокардита, в т.ч. с летальными исходами.

Такие же признаки и симптомы могут возникать и на более поздних стадиях лечения и в очень редких случаях могут быть связаны с кардиомиопатией. В подобных случаях показано дальнейшее обследование. При подтверждении диагноза кардиомиопатии препарат Лепонекс® необходимо отменить.

У пациентов, у которых возникли миокардит или кардиомиопатия, вызванные клозапином, повторное применение его не рекомендуется.

В ряде случаев одновременно с миокардитом (примерно в 14% случаев) и перикардитом/перикардиальным выпотом отмечалась эозинофилия; однако является ли эозинофилия надежным предиктором кардита, неизвестно.

Возможно развитие недостаточности митрального клапана у пациентов, у которых диагностирована кардиомиопатия на фоне лечения препаратом. Получены сообщения о случаях развития недостаточности митрального клапана у пациентов с кардиомиопатией, связанной с терапией препаратом. В указанных случаях при двухмерной эхокардиографии отмечена регургитация слабой или средней степени.

У пациентов с болезнью Паркинсона в первые недели лечения следует контролировать артериальное давление в положении стоя и лежа.

Удлинение интервала QT

Как и другие антипсихотические препараты, препарат Лепонекс® рекомендуется с осторожностью применять у пациентов, у которых диагностировано заболевание сердечно-сосудистой системы или удлинение интервала QT в семейном анамнезе.

Как и другие антипсихотические препараты, препарат Лепонекс® рекомендуется с осторожностью применять одновременно с лекарственными препаратами, способными удлинять интервал QTc.

Цереброваскулярные явления

На фоне применения некоторых атипичных антипсихотиков у пациентов с деменцией риск нежелательных цереброваскулярных явлений увеличивался приблизительно в 3 раза. Причина, по которой риск подобных явлений увеличивается, не установлена.

Повышенный риск развития подобных явлений нельзя исключить и для других антипсихотических препаратов или для других категорий пациентов. В этой связи препарат Лепонекс® следует с осторожностью применять у пациентов, у которых имеются факторы риска развития инсульта.

Эпилепсия

Препарат Лепонекс® может снижать судорожный порог. Поскольку на фоне применения препарата Лепонекс® отмечались эпилептические судороги, частота и выраженность которых зависели от дозы препарата, пациентов с эпилепсией в анамнезе во время лечения препаратом Лепонекс® следует пристально наблюдать. В подобных случаях следует уменьшить дозу препарата и при необходимости начать противосудорожную терапию.

У пациентов с судорожными приступами в анамнезе доза препарата в первый день должна составлять 12,5 мг 1 раз в сутки; дальнейшее увеличение дозы следует проводить медленно и постепенно.

Лихорадка

На фоне приема препарата Лепонекс® температура тела у пациентов может временно повышаться до 38°С и выше (с наибольшей вероятностью в первые 3 недели лечения). Как правило, подобная лихорадка является доброкачественной. В ряде случаев она может сопровождаться увеличением или уменьшением числа лейкоцитов.

Пациентов с лихорадкой следует тщательным образом обследовать с целью исключения инфекционного заболевания или агранулоцитоза. В случае высокой лихорадки следует принять во внимание возможность ЗНС. Если диагностирован ЗНС, следует немедленно отменить препарат Лепонекс® и начать необходимые терапевтические мероприятия.

Препарат Лепонекс® может оказывать седативное действие и вызывать увеличение массы тела, тем самым увеличивая риск тромбоэмболии; по этой причине следует избегать иммобилизации.

Падения

Препарат может вызывать возникновение судорог, сомноленции, постуральной гипотензии, сенсорной и двигательной нестабильности, что может приводить падениям и, как следствие, переломам или другим травмам. Перед началом терапии антипсихотическими препаратами у пациентов с сопутствующими заболеваниями, состояниями, или получающих одновременную медикаментозную терапию, которые могут усугублять вышеуказанные эффекты, следует оценить риск падений. Следует повторно оценивать данный риск у пациентов, получающих длительную терапию антипсихотическими препаратами.

Антихолинергические эффекты

Препарат Лепонекс® обладает антихолинергической активностью, что может обуславливать побочные эффекты со стороны различных органов и систем организма, поэтому у пациентов с увеличением простаты и закрытоугольной глаукомой препарат следует применять под пристальным наблюдением. Возможно, из-за своего антихолинергического действия препарат Лепонекс® может вызывать нарушения перистальтики кишечника, степень выраженности которых варьирует от запора до калового завала, кишечной непроходимости, пареза кишечника, мегаколона и инфаркта/ишемии кишечника. В редких случаях подобные явления приводили к летальному исходу. Пациентов, получающих препарат Лепонекс®, следует тщательно наблюдать на предмет возникновения запоров и при необходимости своевременно назначать корректирующую терапию с целью предотвращения осложнений.

С особой осторожностью препарат следует применять у пациентов с заболеваниями толстой кишки или оперативными вмешательствами на органах нижнего этажа брюшной полости в анамнезе, которые одновременно получают препараты, способные вызывать запор (в особенности препараты с антихолинергической активностью, например различные антипсихотические препараты, антидепрессанты и антипаркинсонические препараты), поскольку последние могут усугубить ситуацию. Запор крайне важно распознавать и активно лечить.

Особая осторожность требуется при рассмотрении вопроса о применении препарата Лепонекс® одновременно с бензодиазепинами (или с другими препаратами центрального действия).

Метаболические нарушения

На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов, в том числе препарата Лепонекс®, отмечались метаболические нарушения, которые могут увеличивать риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушений мозгового кровообращения. К числу таких метаболических нарушений могут относиться гипергликемия, дислипопротеинемия и увеличение массы тела. Хотя некоторые метаболические нарушения могут возникать на фоне применения любых атипичных антипсихотических препаратов, каждый препарат этого класса характеризуется своим собственным спектром побочных эффектов.

Гипергликемия

Сообщалось о случаях сахарного диабета и тяжелой гипергликемии (иногда ведущей к кетоацидозу или гиперосмолярной коме), которая возникала даже на фоне применения препарата Лепонекс® у пациентов без гипергликемии в анамнезе. Причинно-следственной связи между этими явлениями и применением препарата Лепонекс® установлено не было,

хотя после отмены препарата у большинства пациентов концентрация глюкозы в крови возвращалась к норме. В небольшом числе случаев отмечалась положительная связь с повторным применением препарата. Влияние препарата Лепонекс® на метаболизм глюкозы у пациентов с уже имевшимся сахарным диабетом не изучали. У пациентов с сахарным диабетом, которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, следует регулярно определять концентрацию глюкозы в сыворотке крови. У пациентов с факторами риска сахарного диабета (в частности с избыточной массой тела и сахарным диабетом в семейном анамнезе), которые начинают применять атипичные антипсихотические препараты, до начала лечения и периодически в ходе лечения следует определять концентрацию глюкозы крови натощак. Если у пациентов, применяющих препарат Лепонекс®, возникает гипергликемия с такими симптомами, как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость, следует рассмотреть возможность развития нарушения толерантности к глюкозе. У пациентов, у которых на фоне применения атипичных антипсихотических препаратов возникают симптомы гипергликемии, следует определить концентрацию глюкозы натощак. В некоторых случаях после отмены атипичных антипсихотических препаратов концентрация глюкозы приходила в норму; в других случаях гипергликемия требовала дальнейшего лечения, несмотря на отмену препаратов. У пациентов с выраженной гипергликемией, развившейся на фоне приема препарата, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Лепонекс®.

Дислипопротеинемия

У пациентов, применяющих атипичные антипсихотические препараты, включая препарат Лепонекс®, отмечались нарушения показателей липидного обмена. Показатели липидного обмена у таких пациентов рекомендуется контролировать (в начале и регулярно в ходе лечения).

Увеличение массы тела

У пациентов, принимающих атипичные антипсихотические препараты, включая препарат Лепонекс®, отмечалось увеличение массы тела. Следует регулярно контролировать массу тела у таких пациентов.

Особые категории пациентов

Нарушения функции печени

Применение атипичных антипсихотических препаратов, в т. ч. препарата Лепонекс®, у пациентов с заболеваниями печени возможно при регулярном контроле функции печени. Если во время лечения препаратом Лепонекс® развиваются симптомы, которые могут указывать на нарушение функции печени (такие как тошнота, рвота или потеря аппетита), следует немедленно определить показатели функции печени. В случае клинически

значимого увеличения этих показателей или появления симптомов желтухи лечение препаратом Лепонекс® следует прекратить. Возобновить лечение можно только при условии нормализации показателей функции печени. В подобных случаях пациентов следует пристально наблюдать.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести препарат следует применять в низкой начальной дозе (в первый день – 12,5 мг в один прием).

Пациенты в возрасте >60 лет

У пациентов данной возрастной группы лечение рекомендуется начинать с более низкой дозы.

На фоне применения препарата Лепонекс® может возникать ортостатическая гипотензия. Также отмечались редкие случаи тахикардии, которая может не исчезать в течение длительного времени. Данная категория пациентов, в особенности, пациенты с нарушением функции сердечно-сосудистой системы, могут быть подвержены этим эффектам в большей степени, чем пациенты более молодого возраста.

Кроме того, некоторые пациенты в возрасте >60 лет могут быть особенно подвержены антихолинергическим эффектам препарата Лепонекс® (например, задержке мочеиспускания и запору).

Психоз/поведенческие расстройства у пациентов в возрасте >60 лет с деменцией

Препарат Лепонекс® не показан для лечения психоза/психотических расстройств у пациентов старше 60 лет с деменцией, т.к. эффективность и безопасность применения препарата у пациентов данной категории не доказаны.

На фоне применения атипичных антипсихотических препаратов у пациентов в возрасте >60 лет с психозом/или поведенческими расстройствами, обусловленными деменцией, увеличивался риск смерти. Анализ данных показал, что у пациентов этой категории риск смерти на фоне применения указанных средств был в 1,6 - 1,7 раз выше, чем на фоне применения плацебо. К факторам, увеличивающим риск наступления смерти на фоне применения антипсихотических препаратов, относятся: седация, заболевание сердечно-сосудистой системы (например, аритмия, внезапная сердечная смерть) или заболевание легких (например, пневмония с аспирацией или без нее).

Рикошетные симптомы/симптомы отмены

При необходимости резкой отмены препарата Лепонекс® (например, по причине лейкопении) пациента следует тщательно обследовать на предмет возврата психотических симптомов и рикошетных холинергических симптомов, в частности повышенного потоотделения, головной боли, тошноты, рвоты и диареи.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Препарат Лепонекс® может оказывать седативное действие и снижать порог судорожной готовности, поэтому пациентам следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, особенно в первые недели лечения.

Форма выпуска

Таблетки, 25 мг, 100 мг.

По 10 таблеток в блистер Ал/ПВХ/ПВДХ или Ал/ПВХ/ПЭ/ПВДХ.

По 5, 10, 12, 25 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Препарат относится к списку сильнодействующих веществ для целей ст. 234 и других статей УК РФ.

Срок годности

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Препарат относится к списку сильнодействующих веществ для целей ст. 234 и других статей УК РФ.

Владелец регистрационного удостоверения

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Производитель

«Новартис Саглик Гида ве Тарим Юрюнлери Санайи ве Тикарет А.С.». Енисехир Махаллеси, Илхара Вадиси Сокак №2, Пендик, Стамбул, TR 34912, Турция / Novartis

Saglik Gida ve Tarim Urunleri San. ve Tic. A.S, Yenisehir Mahallesi, Ihlara Vadisi Sokak. No:2, Pendik, Istanbul TR 34912, Turkey

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru



Стародубова М.В.

Менеджер по регуляторным проектам

ООО «Новартис Фарма»