Лепонекс



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Клозапин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для инъекций	**1 мл**	**1 амп.**
клозапин	25 мг	50 мг

Вспомогательные вещества: гидроксианизол бутилированный, лауриновая кислота, масло нейтральное.

2 мл - ампулы (50) - пачки картонные.

Таблетки круглые, плоские, желтого цвета, со скошенными краями, с гравировкой "SANDOZ" по линии и "Z/A" на одной стороне и делительной меткой - на другой.

	1 таб.
клозапин	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, поливинилпирролидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, вода очищенная.

10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (12) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

Таблетки круглые, плоские, желтого цвета, со скошенными краями, с гравировкой "SANDOZ" по кругу и "L/O" на одной стороне и делительной меткой - на другой.

	1 таб.
клозапин	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, поливинилпирролидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, тальк, вода очищенная.

10 шт. - блистеры (5) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (12) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (25) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Лепонекс представляет собой антипсихотический препарат, отличающийся от "классических" нейролептиков.

В фармакологических экспериментах препарат не вызывает каталепсии и не подавляет стереотипное поведение, вызванное введением апоморфина или амфетамина. Он оказывает слабое блокирующее действие в отношении допаминовых D_1, D_2, D_3 и D_5-рецепторов и выраженное в отношении D_4-рецепторов, кроме того, обладает выраженным α-адренолитическим, антихолинергическим, антигистаминным действием. Показано также, что препарат обладает антисеротонинергическими свойствами.

В клинических условиях Лепонекс вызывает быстрый и выраженный седативный эффект и оказывает сильное антипсихотическое действие. Особый интерес вызывает тот факт, что антипсихотический эффект отмечается у больных шизофренией, резистентных к лечению другими лекарственными препаратами. В таких случаях Лепонекс оказывается эффективным в отношении как продуктивной симптоматики шизофрении, так и симптомов выпадения. В первые 6 недель после начала лечения клинически значимое улучшение наблюдалось примерно у трети больных, а при продолжении терапии до 12 мес - примерно у 60% пациентов. Кроме того, была описана положительная динамика некоторых когнитивных расстройств. В эпидемиологических исследованиях также было показано, что у больных, получавших лечение Лепонексом, имеет место почти 7-кратное снижение частоты самоубийств и суицидальных попыток, по сравнению с больными шизофренией, не получавшими данный препарат.

Лепонекс уникален тем, что он практически не вызывает серьезных экстрапирамидных реакций типа острой дистонии. Паркинсоноподобные реакции и акатизия отмечаются весьма редко. В отличие от "классических" нейролептиков Лепонекс не повышает или почти не повышает уровни пролактина, что позволяет избежать таких побочных действий, как гинекомастия, аменорея, галакторея и импотенция.

Потенциально серьезными побочными реакциями, свойственными Лепонексу, являются гранулоцитопения и агранулоцитоз, частота возникновения которых составляет соответственно 3% и 0.7%. В связи с этим Лепонекс должен применяться только у тех больных, которые резистентны к лечению другими препаратами и у которых возможно регулярно контролировать состав периферической крови.

Фармакокинетика

Всасывание Лепонекса после приема внутрь составляет 90-95%; ни скорость, ни степень всасывания не зависят от приема пищи.

При "первом прохождении" через печень клозапин, активное вещество Лепонекса, в умеренной степени подвергается метаболизму. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. При равновесном состоянии на фоне двукратного в течение суток приема препарата C_{max} в крови достигаются, в среднем, через 2.1 ч (от 0.4 до 4.2 ч), V_d составляет 1.6 л/кг. Связывание клозапина с белками плазмы составляет около 95%. Его выведение носит двухфазный характер, $T_{1/2}$ конечной фазы в среднем составляет 12 ч (диапазон колебаний от 6 до 26 ч). После однократного приема 75 мг препарата $T_{1/2}$ терминальной 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/сут в течение не менее 7 дней. Было отмечено, что в период равновесного состояния при повышении суточной дозы препарата с 37.5 мг до 75 мг и 150 мг (назначаемой в 2 приема), наблюдается линейное дозозависимое увеличение AUC, а также увеличение максимальных и минимальных концентраций в плазме.

Перед выведением клозапин почти полностью метаболизируется. Активностью обладает лишь один из его основных метаболитов - дезметил-производное. Его фармакологические действия напоминают действия клозапина, но выражены значительно слабее и менее продолжительны. В неизмененном виде клозапин обнаруживается в моче и кале лишь в следовых количествах. Около 50% от величины использованной дозы препарата выделяется в виде метаболитов с мочой и 30% - с калом.

Показания к применению:

Лепонекс показан для лечения только тех больных шизофренией, которые резистентны к терапии, т.е. у которых отсутствует эффект от применения "классических" нейролептиков или отмечается их непереносимость.

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

Непереносимость определяется как невозможность добиться достаточного клинического улучшения с помощью "классических" нейролептиков из-за тяжелых и не поддающихся коррекции неврологических побочных реакций (экстрапирамидные побочные явления или поздняя дискинезия).

Относится к болезням:

- Неврит
- Неврозы
- Шизофрения

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к клозапину или любым другим компонентам препарата;

— токсическая или идиосинкратическая гранулоцитопения или агранулоцитоз в анамнезе (за исключением развития гранулоцитопении или агранулоцитоза вследствие ранее применявшейся химиотерапии);

— нарушение функции костного мозга;

— эпилепсия, резистентная к адекватной терапии;

— алкогольный или другие токсические психозы, лекарственные интоксикации, коматозные состояния;

— сосудистый коллапс и/или угнетение ЦНС любой этиологии;

— тяжелые заболевания почек или сердца (миокардит);

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

Способ применения и дозы:

Предостережение

Лепонекс может вызывать агранулоцитоз. Его следует применять только у больных шизофренией:

- которые не реагируют на лечение "классическими" нейролептиками или не переносят их;

- **у которых до лечения показатели белой крови нормальны (число лейкоцитов ≥3500 в мм^3, нормальная лейкоцитарная формула);**

- **у которых имеется возможность регулярно определять число лейкоцитов и, желательно, абсолютное число нейтрофилов (еженедельно на протяжении первых 18 недель, в дальнейшем не реже 1 раза в месяц на протяжении всего курса лечения и спустя 1 месяц после окончания лечения).**

Врачи, назначающие препарат, должны соблюдать полностью требуемые меры безопасности. Во время каждой консультации больному, принимающему Лепонекс, нужно напоминать о необходимости немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении признаков любых инфекций. Особое внимание следует обращать на гриппоподобные явления, такие как повышение температуры тела или боли в горле, и на другие признаки инфекций, которые могут указывать на развитие нейтропении.

Дозы препарата должны подбираться индивидуально. У каждого пациента следует применять минимальную эффективную дозу. У пациентов, получающих лекарственные препараты, взаимодействующие с Лепонексом (такие как бензодиазепины или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), необходима адекватная коррекция дозы препарата.

Для приема внутрь рекомендуются следующие дозировки:

Начальный этап лечения: в первый день назначают по 12.5 мг (1/2 таб. по 25 мг) 1 или 2 раза/сут; во второй день - 1 или 2 таб. по 25 мг. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, дозу препарата можно медленно повышать на 25-50 мг так, чтобы в течение 2-3 недель достичь суточной дозы, составляющей 300 мг. Затем, при необходимости, суточную дозу можно повышать и далее, на 50-100 мг каждые 3-4 дня или (лучше) 7 дней.

Терапевтический диапазон доз. У большинства больных наступление антипсихотического действия препарата можно ожидать при применении суточной дозы Лепонекса 300-450 мг (в несколько приемов). У некоторых больных эффективными могут оказаться меньшие дозы, другим могут потребоваться дозы до 600 мг/сут. Суточную дозу можно распределять на отдельные приемы неравномерно, назначая ее большую часть перед сном.

Максимальная доза. Для достижения полного терапевтического эффекта некоторым больным требуется назначение более высоких доз препарата. В этом случае целесообразно постепенное увеличение дозы (каждый раз не более чем на 100 мг) до достижения 900 мг/сут. Следует принимать во внимание возможность более частого развития побочных действий (в частности, появления судорог) при использовании доз препарата, превышающих 450 мг/сут.

Поддерживающая доза. После достижения максимального терапевтического эффекта у многих больных имеется возможность перехода на использование поддерживающих доз. Уменьшать дозу препарата следует медленно и постепенно. Поддерживающее лечение должно продолжаться не менее 6 мес. Если суточная доза препарата не превышает 200 мг, можно перейти на однократный вечерний прием препарата.

Прекращение терапии. В случае запланированного прекращения лечения Лепонексом рекомендуется постепенное, в течение 1-2 недель, уменьшение дозы. При необходимости внезапной отмены препарата (например, в случае лейкопении) следует установить тщательное наблюдение за больным из-за возможного обострения психотической

симптоматики и развитии синдрома отмены, проявляющегося в виде головной боли, тошноты, рвоты и диареи, и связанного с прекращением антихолинергического действия препарата.

Возобновление лечения. Если после последнего приема Лепонекса прошло более 2 дней, лечение следует возобновлять, начиная с дозы 12.5 мг (1/2 таб. по 25 мг), применяемой 1 или 2 раза в течение первого дня. Если эта доза препарата переносится хорошо, то в последующем повышение дозы до достижения терапевтического эффекта можно осуществлять быстрее, чем это рекомендуется для первоначального лечения. Однако, если у больного в первоначальный период лечения отмечалась остановка дыхания или сердечной деятельности, но затем дозу препарата удалось успешно довести до терапевтической, повышение дозы при повторном назначении препарата следует осуществлять с особой осторожностью.

В/м применение Лепонекса.

В первый день лечения рекомендуется ввести дозу 12.5 мг (что соответствует 0.5 мл) 1 или 2 раза. Средняя терапевтическая доза составляет 150 мг/сут, разделенная на несколько введений, а максимальная доза составляет 300 мг/сут. *Раствор предназначен только для в/м введения.* Как правило, через несколько дней в/м инъекции можно заменить приемом препарата внутрь.

Переход с предшествующего лечения нейролептиками на терапию Лепонексом

В том случае, когда лечение Лепонексом необходимо начать у пациента, уже принимающего нейролептик внутрь, рекомендуется сначала постепенно (в течение приблизительно одной недели) отменить его. Начинать терапию Лепонексом по вышеописанной схеме можно не ранее, чем через 24 ч после полной отмены нейролептика.

Применять Лепонекс в комбинации с другими нейролептиками не рекомендуется.

Применение у детей

Безопасность и эффективность Лепонекса у детей не установлены.

Применение у больных пожилого возраста

Рекомендуется в этих случаях начинать лечение с особенно низкой дозы препарата (в первый день 12.5 мг 1 раз/сут), а для последующего повышения ограничиваться дозой, составляющей 25 мг/сут.

Эффективность и безопасность применения клозапина у **больных в возрасте 65 лет и старше** изучена не достаточно, по сравнению с применением у более молодых пациентов.

На фоне лечения Лепонексом может возникать ортостатическая гипотензия, имеются отдельные сообщения о развитии тахикардии, которая может быть стойкой. Риск развития подобных нежелательных явлений может быть выше у пожилых пациентов, особенно с нарушением функции сердечно-сосудистой системы.

Пожилые больные могут также быть более чувствительны к антихолинергическим эффектам Лепонекса, таким как недержание мочи и запор.

Побочное действие:

Гематологические реакции: лечение Лепонексом сопровождается повышенным риском развития гранулоцитопении и агранулоцитоза. Хотя отмена препарата как правило приводит к обратному развитию этих осложнений, агранулоцитоз может приводить к сепсису и смертельному исходу. В большинстве случаев (примерно 85%) эти осложнения развиваются в первые 18 недель терапии. Поскольку для предотвращения развития угрожающего жизни агранулоцитоза требуется немедленная отмена препарата, контроль числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы (см. Особые указания) является обязательным. Могут развиваться лейкоцитоз и/или эозинофилия неясного генеза, особенно в первые недели лечения. Очень редко Лепонекс может вызывать тромбоцитопению. У больных, принимающих Лепонекс, описаны отдельные случаи лейкемии различных типов. Однако доказательств о наличии причинной связи между приемом препарата и развитием лейкемии не имеется. Частота случаев лейкемии на фоне лечения Лепонексом находится в диапазоне встречаемости этого состояния в популяции в целом.

Со стороны ЦНС: чувство усталости, сонливость и седативный эффект - одни из наиболее часто встречающихся побочных явлений. Могут также возникать головокружения или головные боли.Лепонекс может вызывать изменения ЭЭГ, в т.ч. комплексы спайк-волна. Препарат дозозависимым образом снижает порог судорожной готовности и может вызывать миоклонические мышечные сокращения или генерализованные судорожные припадки. Возникновение этих симптомов более вероятно при быстром увеличении дозы препарата и у больных с эпилепсией. В этом случае следует уменьшить дозу Лепонекса и при необходимости назначить противосудорожную терапию. Назначения карбамазепина следует избегать из-за его возможного подавляющего действия на функцию костного мозга. Необходимо также помнить о возможности фармакокинетического взаимодействия клозапина с другими противосудорожными препаратами.

В редких случаях Лепонекс может вызывать спутанность сознания, беспокойство, возбуждение и делирий.

Могут развиваться экстрапирамидные симптомы, однако они выражены слабее и встречаются реже, чем при лечении

классическими нейролептиками. Сообщалось о таких явлениях как мышечная ригидность, тремор и акатизия, однако острая дистония как побочное действие Лепонекса не описана.

Сообщалось об очень редких случаях развития поздней дискинезии у больных, получавших Лепонекс. Однако в этих случаях одновременно применялись и другие антипсихотические препараты, поэтому причинная связь этого осложнения с приемом Лепонекса не могла быть установлена. При назначении Лепонекса пациентам, у которых на фоне применения других нейролептиков развилась поздняя дискинезия, отмечалось улучшение.

У больных, принимавших один Лепонекс или в комбинации с препаратами лития или другими препаратами, действующими на ЦНС, описаны случаи злокачественного нейролептического синдрома.

Со стороны вегетативной нервной системы: описаны сухость во рту, нарушения остроты зрения, потоотделения и терморегуляции. Относительно частым побочным действием является усиленное слюноотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: могут отмечаться, особенно в первые недели лечения, тахикардия и ортостатическая гипотензия, сопровождающаяся или не сопровождающаяся обмороком. Реже может развиваться артериальная гипертензия. Описаны редкие случаи тяжелого сосудистого коллапса. Возможны изменения на ЭКГ. Описаны отдельные случаи сердечных аритмий, перикардита, а также редкие случаи миокардита (с эозинофилией или без нее), приведшие у некоторых больных к летальному исходу. Поэтому, если у больных, принимающих Лепонекс, развиваются тахикардия, сохраняющаяся в покое и сопровождающаяся аритмией, одышкой или признаками и симптомами сердечной недостаточности, необходимо исключить диагноз миокардит. При подтверждении диагноза миокардит Лепонекс следует отменить. Описаны редкие случаи развития тромбоэмболии.

Со стороны дыхательной системы: в отдельных случаях возникало угнетение или остановка дыхания, что сопровождалось или не сопровождалось сосудистым коллапсом. Иногда у больных с нарушениями глотания или вследствие острой передозировки препарата может возникать аспирация желудочного содержимого.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: могут наблюдаться тошнота, рвота, запор и очень редко - кишечная непроходимость. Описаны транзиторное повышение активности печеночных ферментов и, в редких случаях, гепатит и холестатическая желтуха. Известны очень редкие случаи развития фульминантного некроза печени. В случае развития желтухи Лепонекс должен быть отменен.

Редко на фоне лечения Лепонексом может отмечаться развитие дисфагии, которая является возможной причиной аспирации.

Описаны также очень редкие случаи увеличения околоушных желез.

Известны редкие случаи развития острого панкреатита.

Со стороны мочеполовой системы: имеются сообщения о развитии недержания мочи, задержки мочи, а также о нескольких случаях приапизма. В связи с терапией Лепонексом сообщалось об отдельных случаях острого нтерстициального нефрита.

Прочие: может развиваться доброкачественная гипертермия, особенно в первые недели лечения. Имеются отдельные сообщения о кожных реакциях.

У больных без нарушений углеводного обмена в анамнезе, принимавших Лепонекс, описаны редкие случаи развития тяжелой гипергликемии, в ряде случаев приводящей к кетоацидозу (см. Особые указания). В редких случаях отмечалось повышение уровней КФК. У некоторых больных при длительном лечении наблюдалось значительное увеличение массы тела.

Известно, что у психиатрических больных, получающих традиционные антипсихотические препараты (а также и у психиатрических больных, не получающих лечения), регистрируются случаи внезапной необъяснимой смерти. Об отдельных случаях таких летальных исходов сообщалось и у больных, принимавших Лепонекс.

Передозировка:

В случаях острой преднамеренной или случайной передозировки Лепонекса, 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 2 000 мг. Описаны больные, выздоровевшие после передозировки, вызванной приемом свыше 10 000 мг препарата. Однако, у нескольких взрослых больных, в основном у тех, кто ранее не получал Лепонекс, прием препарата всего лишь 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 Лепонекса оказывал сильное седативное действие или приводил к развитию комы, но без летального исхода.

Жалобы и симптомы. Сонливость, летаргия, арефлексия, кома, спутанность сознания, галлюцинации, возбуждение, делирий, экстрапирамидные симптомы, повышение рефлексов, судороги; повышенное слюноотделение, расширение зрачков, нечеткость зрения, колебания температуры тела; гипотензия, коллапс, тахикардия, аритмии, аспирационная пневмония, одышка, угнетение или остановка дыхания.

Лечение. В первые 6 ч после приема препарата – промывание желудка и/или введение активированного угля. (Перитонеальный диализ и гемодиализ, скорее всего, неэффективны). Симптоматическая терапия при непрерывном мониторировании функций сердечно-сосудистой системы, поддержании дыхания, контроле электролитов и кислотно-щелочного равновесия. Для лечения артериальной гипотензии не рекомендуется использовать норэпинефрин (адреналин) из-за опасности развития парадоксального эффекта. По причине возможности развития отсроченных реакций тщательное медицинское наблюдение следует осуществлять в течение как минимум 5 дней.

Применение при беременности и кормлении грудью:

При исследовании репродуктивности у животных каких-либо признаков нарушений фертильности или отрицательного воздействия клозапина на плод выявлено не было.

Однако безопасность применения Лепонекса у беременных женщин не изучена, поэтому препарат следует назначать беременным только в том случае, если ожидаемый эффект лечения отчетливо превышает возможный риск.

Исследования, проведенные у животных, позволяют предполагать, что клозапин выводится с грудным молоком; поэтому матери, получающие Лепонекс, должны прекратить грудное вскрамливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Фармакодинамическое взаимодействие

Одновременно с Лепонексом нельзя применять препараты, обладающие существенным угнетающим действием на функции костного мозга (см. Особые указания).

Лепонекс может усиливать центральное действие алкоголя, ингибиторов МАО и препаратов, угнетающих ЦНС (таких как средства для наркоза, антигистаминные препараты и бензодиазепины).

Особую осторожность рекомендуется соблюдать в тех случаях, когда лечение Лепонексом начинают проводить больным, получающим (или недавно получавшим) 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.

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

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

Благодаря своему α-адренолитическому действию, Лепонекс может ослаблять гипертензивное действие норэпинефрина (норадреналина) или других препаратов с преимущественным α-адреномиметическим действием, и устранять сосудосуживающий эффект эпинефрина (адреналина).

Имеются отдельные сообщения о возникновении тяжелых припадков, в т.ч. у пациентов без эпилепсии, а также о случаях делирия, при одновременном назначении Лепонекса с вальпроевой кислотой. Эти случаи, возможно, являются результатом фармакодинамического взаимодействия, механизм которого остается неясным.

Фармакокинетическое взаимодействие

Клозапин является субстратом для многих изоферментов цитохрома Р450, в частности, 1А2 и 3А4. Поэтому риск развития метаболических взаимодействий, вызванных связыванием с индивидуальной изоформой фермента, минимален. Тем не менее, следует соблюдать осторожность у больных, получающих сопутствующую терапию другими препаратами, являющимися либо ингибиторами, либо индукторами этих ферментов.

При одновременном применении трициклических антидепрессантов, фенотиазинов и антиаритмических средств 1С класса, характеризующихся связыванием с цитохромом Р450 2D6, клинически значимых взаимодействий до настоящего времени не отмечено. Одновременное применение препаратов - индукторов ферментов цитохрома Р450, может снижать концентрации клозапина в плазме.

Индукторы 3А4, взаимодействующие с клозапином: карбамазепин, фенитоин и рифампицин.

Известные индукторы 1А2: омепразол и никотин. Резкое прекращение курения может привести к повышению сывороточной концентрации клозапина и, как следствие, к усилению его побочных действий. На сегодняшний день взаимодействия с омепразолом не описаны.

Одновременное применение ингибиторов ферментов системы цитохрома Р450, может повышать концентрации клозапина в плазме.

Ингибиторы основных ферментов, участвующих в метаболизме клозапина, обладающие известным взаимодействием с ним: циметидин, эритромицин и флувоксамин.

Потенциальные ингибиторы системы цитохрома P3A, такие как противогрибковые средства - производные азола и ингибиторы протеазы могут также потенциально повышать концентрации клозапина в плазме; на сегодняшний день, однако, таких взаимодействий не описано.

Сывороточные концентрации клозапина повышаются при приеме кофеина иснижаются почти на 50% спустя 5 дней, «свободных» от кофеина.

Повышение концентрации клозапина в плазме также отмечалось у больных, получавших Лепонекс одновременно с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, такими как пароксетин (1A2), сертралин или флуоксетин.

Особые указания и меры предосторожности:

Специальные меры предосторожности

В связи с тем, что Лепонекс может вызывать агранулоцитоз, обязательным условием является соблюдение следующих мер предосторожности.

Одновременно с Лепонексом не должны применяться *лекарственные препараты, обладающие выраженным угнетающим действием на функцию костного мозга.* Кроме того, следует избегать одновременного применения антипсихотических препаратов продолжительного действия в форме депо, которые в связи со своим потенциальным миелосупрессивным действием не могут быть быстро выведены из организма в необходимых ситуациях (например, при возникновении гранулоцитопении).

Пациентам, имеющим в анамнезе *первичное заболевание костного мозга,* Лепонекс можно назначать только в том случае, когда ожидаемый эффект терапии превосходит риск развития нежелательных реакций. Такие пациенты перед началом лечения Лепонексом должны быть тщательно обследованы гематологом.

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

Регулярный контроль числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов. За 10 дней до начала лечения Лепонексом следует определить число лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, чтобы убедиться в том, что препарат будут получать только больные с нормальными показателями (число лейкоцитов > 3500/мм^3 и абсолютное число нейтрофилов > 2000 мм^3). После начала терапии Лепонексом число лейкоцитов и, при возможности, абсолютное число нейтрофилов следует контролировать еженедельно на протяжении 18 недель, в последующем - не реже одного раза в месяц в течение всего срока приема препарата, и через 1 месяц после полной отмены Лепонекса. Во время каждого визита лечащий врач должен напоминать больному о необходимости немедленного обращения при возникновении любой инфекции, повышении температуры тела, болях в горле или других гриппоподобных симптомах. В случае возникновения любых симптомов инфекции следует немедленно определить лейкоцитарную формулу крови.

Снижение числа лейкоцитов и/или абсолютного числа нейтрофилов. В том случае, если в первые 18 недель лечения Лепонексом число лейкоцитов снижается до 3500-3000 /мм^3 и/или абсолютное число нейтрофилов снижается до 2000-1500/мм^3, контроль этих показателей следует проводить, по крайней мере, 2 раза в неделю. После 18 недель терапии Лепонексом гематологический контроль с частотой минимум 2 раза в неделю необходим в том случае, когда число лейкоцитов снижается до 3000-2500/мм^3 и/или абсолютное число нейтрофилов - до 1500-1000/мм^3.

Кроме того, если в любой период терапии Лепонексом отмечается существенное снижение числа лейкоцитов по сравнению с исходным уровнем, следует провести повторное определение числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Снижение числа лейкоцитов считают "существенным" при его однократном уменьшении до 3000/мм^3 и ниже или в случае суммарного уменьшения на 3000/мм^3 или более в течение трех недель.

При снижении числа лейкоцитов в первые 18 недель терапии Лепонексом до <3000/мм^3 и/или абсолютного числа нейрофилов до <1500/мм^3, а в период после 18 недель терапии Лепонексом - соответственно, до <2500/мм^3 и/или до <1000/мм^3, препарат следует немедленно отменить. В этих случаях необходимо ежедневное исследование числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы и тщательное наблюдение за больными в отношении возникновения у них гриппоподобных симптомов или других признаков, указывающих на наличие инфекции. Гематологический контроль проводится до полной нормализации гематологических показателей. Если после отмены Лепонекса наблюдается дальнейшее снижение числа лейкоцитов ниже 2000/мм^3 и/или абсолютного числа нейтрофилов ниже 1000/мм^3, лечение этого состояния следует проводить под руководством опытного гематолога. При возможности больной должен быть переведен в специализированное гематологическое отделение, где он может быть помещен в отдельный бокс и ему может быть назначено введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора или гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

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

Больным, которым Лепонекс был отменен из-за лейкопении и/или нейтроиении, нельзя назначать его повторно.

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

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

Прочие меры предосторожности

В случае развития эозинофилии отменять Лепонекс рекомендуется в случае, если число эозинофилов превышает 3000/мм^3, а возобновлять лечение можно только после снижения числа эозинофилов менее 1000/мм^3.

В случае развития тромбоцитопении рекомендуется отменять Лепонекс, если число тромбоцитов снижается менее 50 000/мм^3.

На фоне приема Лепонекса может развиться ортостатическая гипотензия, сопровождающаяся или не сопровождающаяся обмороком. В редких случаях (примерно у одного из 3000 больных, получающих Лепонекс) возможно развитие тяжелого коллапса, который может сопровождаться остановкой сердца и/или дыхания. Вероятность развития таких осложнений выше во время первоначального подбора дозы препарата, когда ее увеличивают слишком быстро. В очень редких случаях эти осложнения развивались даже после первого приема препарата. В связи с этим в начале лечения Лепонексом требуется внимательное медицинское наблюдение за больными. В редких случаях в первые месяцы терапии и очень редко позднее может возникнуть тахикардия в покое, сопровождающаяся аритмиями, одышкой или признаками и симптомами сердечной недостаточности. При появлении этих признаков и симптомов, особенно во время периода подбора дозы препарата, необходимо срочно исключить диагноз миокардит. При подтверждении диагноза миокардит Лепонекс должен быть отменен.

У больных с судорогами в анамнезе, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний или заболеваний почек доза препарата, назначаемая в первый день, должна составлять 12.5 мг 1 раз/сут; дальнейшее увеличение дозы следует проводить медленно, малыми "шагами". (Примечание: тяжелые сердечно-сосудистые заболевания и заболевания почек являются противопоказаниями к назначению Лепонекса). Больные с сопутствующими заболеваниями печени стабильного течения могут получать Лепонекс, но нуждаются в регулярном исследовании показателей функции печени в процессе терапии. В том случае, если во время лечения Лепонексом развиваются симптомы, которые могут указывать на нарушение функции печени (такие как тошнота, рвота и/или анорексия), следует немедленно провести анализ печеночных проб. В случае клинически значимого повышения этих показателей или появления симптомов желтухи лечение Лепонексом следует прекратить. Возобновить лечение можно только при условии нормализации показателей функции печени. После возобновления лечения необходимо продолжать регулярно контролировать показатели функции печени.

Лепонекс обладает антихолинергической активностью, что может вызывать побочные эффекты со стороны различных органов и систем организма. Тщательное наблюдение показано пациентам с увеличением предстательной железы и закрытоугольной глаукомой. Возможно, из-за своих антихолинергических свойств Лепонекс может вызывать нарушения перистальтики кишечника, степень которых варьирует от запора до кишечной непроходимости. Описаны редкие случаи летального исхода. Во время терапии Лепонексом возможно преходящее повышение температуры тела до 38°С и более, причем частота этого явления наиболее высока в первые 3 недели лечения. Это повышение температуры имеет обычно доброкачественный характер. Иногда оно может сопровождаться увеличением или уменьшением числа лейкоцитов в крови. Лихорадящих больных необходимо тщательно обследовать для исключения наличия инфекционного заболевания или развития агранулоцитоза. При наличии высокой лихорадки следует помнить о возможности развития злокачественного нейролептического синдрома.

В редких случаях у пациентов без нарушений углеводного обмена во время лечения Лепонексом отмечалась тяжелая гипергликемия, иногда приводившая к кетоацидозу. Хотя причинная связь с Лепонексом не была точно установлена, у большинства пациентов после прекращения лечения Лепонексом отмечалась нормализация уровня глюкозы, а возобновление терапии в некоторых случаях вновь приводило к гипергликемии. Влияние Лепонекса на углеводный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа пока не изучено. Следует помнить о возможности нарушения толерантности к глюкозе при появлении у больных, принимающих Лепонекс, таких симптомов гипергликемии как полидипсия, полиурия, полифагия или слабость. У больных с выраженной гипергликемией, развившейся на фоне приема препарата, Лепонекс следует отменить.

Поскольку Лепонекс может вызывать седативный эффект и увеличение массы тела, что повышает риск развития тромбоэмболии, следует избегать иммобилизации больных.

Влияние на способность водить автомашину и работать с механизмами

Лепонекс может оказывать седативное действие и понижать порог судорожной готовности, поэтому пациентам следует избегать вождения автомобиля и работы с машинами и механизмами, особенно в первые недели лечения.

При нарушениях функции почек

При тяжелых заболеваних почек препарат противопоказан.

При нарушениях функции печени

Препарат противопоказан при активных заболеваниях печени, сопровождающихся тошнотой, анорексией или желтухой; прогрессирующих заболеваних печени, печеночной недостаточности.

Применение в пожилом возрасте

Рекомендуется в этих случаях начинать лечение с особенно низкой дозы препарата (в первый день 12.5 мг однократно), а для последующего повышения ограничиваться дозой, составляющей 25 мг/сут.

Эффективность и безопасность применения клозапина у больных в возрасте 65 лет и старше изучена не достаточно, по сравнению с применением у более молодых пациентов.

На фоне лечения Лепонексом может возникать ортостатическая гипотония, имеются отдельные сообщения о развитии тахикардии, которая может быть стойкой. Риск развития подобных нежелательных явлений может быть выше у пожилых пациентов, особенно с нарушением функции сердечно-сосудистой системы.

Пожилые больные могут также быть более чувствительны к антихолинергическим эффектам Лепонекса, таким как недержание мочи и запор.

Применение в детском возрасте

Безопасность и эффективность Лепонекса у детей не установлены.

Условия хранения:

Соблюдения особых условий хранения не требуется. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Препарат не следует использовать после срока, отмеченного <EXP> на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Leponeks