

הנדון : Leponex 25mg, 100mg tablets
לפונקס 25 מ"ג, 100 מ"ג טבליות

התכשיר שבנדון רשום בישראל להתוויה הבאה:

Treatment of resistant schizophrenic patients who are non-responsive to, or intolerant of classic neuroleptics. Reducing the risk of recurrent suicidal behavior in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who are judged to be at chronic risk for re-experiencing suicidal behavior, based on history and recent clinical state. Suicidal behavior refers to actions by a patient that put him/herself at risk for death.

המרכיב הפעיל: Clozapine 25mg, 100mg

בפברואר 2012 אושרו עדכונים בעלון לצרכן ובעלון לרופא, כפי שמפורטים להלן:
(קו תחתי משמעו תוספת טקסט, קו חוצה משמעו מחיקת טקסט)

עלון לרופא

Tablets

Prescribing Information

~~1. Trade name of the medicinal product~~

LEPONEX[®]

Leponex[®] can cause agranulocytosis. Its use should be limited to patients:

- **with schizophrenia who are non-responsive to or intolerant of classical antipsychotic agents, or with schizophrenia or schizoaffective disorder who are at risk of recurrent suicidal behaviour (see section 3 Indications ~~4.1. Therapeutic indications~~),**
- **who have initially normal leukocyte findings (white blood cell count (WBC) $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3.5 \times 10^9/\text{L}$), and absolute neutrophil counts (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2.0 \times 10^9/\text{L}$)),**
- **and in whom regular white blood cell counts and absolute neutrophil counts can be performed as follows: weekly during the first 18 weeks of therapy, and at least every 4 weeks thereafter throughout treatment. Monitoring must continue throughout treatment and for 4 weeks after complete discontinuation of Leponex (see section 6 Warnings and precautions).**

Prescribing physicians should comply fully with the required safety measures. At each consultation, a patient receiving Leponex should be reminded to contact the treating physician immediately if any kind of infection begins to develop. Particular attention should be paid to flu-like complaints such as fever or sore throat and to other evidence of infection, which may be indicative of neutropenia (see section 6 Warnings and precautions).

Leponex must be dispensed under strict medical supervision in accordance with official recommendations (see section 6 Warnings and precautions).

Myocarditis

...

Myocarditis or cardiomyopathy should be suspected in patients who experience persistent tachycardia at rest, especially in the first 2 months of treatment, and/or

palpitations, arrhythmias, chest pain and other signs and symptoms of heart failure (e.g. unexplained fatigue, dyspnoea, ~~tachycardia~~ tachypnoea) or symptoms that mimic myocardial infarction.

...

1 Trade name

LEPONEX 25 mg and 100 mg tablets

2. Qualitative and quantitative composition

2 Description and composition

25 mg Tablet: Each tablet contains 25 mg clozapine.

100 mg Tablet: Each tablet contains 100 mg clozapine.

Tablet containing 25 mg and 100 mg clozapine.

For excipients, see section 6.1. List of excipients.

3. Pharmaceutical form

Tablets. The scored tablets can be divided into equal halves.

Active substance

Clozapine

Active moiety

Clozapine

Excipients

Leponex tablets: Lactose monohydrate; maize starch; povidone; silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; talc.

4. Clinical particulars

4.1. Therapeutic 3 Indications

Treatment of resistant schizophrenic patients who are non-responsive to, or intolerant of classic neuroleptics. Reducing the risk of recurrent suicidal behavior in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who are judged to be at chronic risk for re-experiencing suicidal behavior, based on history and recent clinical state. Suicidal behavior refers to actions by a patient that put him/herself at risk for death.

Non-responsiveness is defined as a lack of satisfactory clinical improvement despite the use of adequate doses of at least two marketed antipsychotics prescribed for adequate durations.

Intolerance is defined as the impossibility of achieving adequate clinical benefit with classic antipsychotics because of severe and untreatable neurological adverse reactions (extrapyramidal side effects or tardive dyskinesia).

• Risk of recurrent suicidal behaviour

Leponex is indicated for reducing the risk of recurrent suicidal behaviour in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who are judged to be at chronic risk for re-experiencing suicidal behaviour, based on history and recent clinical state. Suicidal behaviour refers to actions by a patient that put him/herself at high risk for death.

4.2. Posology and method of administration

4 Dosage and administration

The dosage must be adjusted individually. For each patient the lowest effective dose should be used. Cautious titration and a divided dosage schedule are necessary to minimize the risks of hypotension, seizure, and sedation.

Novartis Pharma Services AG

Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון : 03-9201123 פקס : 03-9229331

...

Dose adjustment is indicated in patients who are also receiving medicinal products that have ~~pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions with clozapine, such as benzodiazepines or selective serotonin re-uptake inhibitors (see section 4.5. 8 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction).~~

Method of Administration

Leponex is administered orally.

...

Treatment-resistant schizophrenia

Starting therapy

Leponex should be started with 12.5 mg (half a 25-mg tablet) once or twice on the first day, followed by one or two 25 mg tablets on the second day. If well tolerated, the daily dose may then be increased slowly in increments of 25 mg to 50 mg in order to achieve a dose level of up to 300 mg/day within 2 to 3 weeks. Thereafter, if required, the daily dose may be further increased in increments of 50 mg to 100 mg at half-weekly or, preferably, weekly intervals.

Use in the elderly

It is recommended that treatment is initiated at a particularly low dose (12.5 mg given once on the first day) with subsequent dose increments restricted to 25 mg/day.

Use in children

The safety and efficacy of Leponex in children under the age of 16 have not been established. It should not be used in this group until further data become available.

Therapeutic dose range

In most patients, antipsychotic efficacy can be expected with 300 to 450 mg/day given in divided doses. Some patients may be treated with lower doses, and some patients may require doses up to 600 mg/day. The total daily dose may be divided unevenly, with the larger portion being taken at bedtime. ~~For maintenance dose, see below.~~

Maximum dose

To obtain full therapeutic benefit, a few patients may require larger doses, in which case judicious increments (~~i.e.~~ not exceeding 100 mg) are permissible up to 900 mg/day. However, the possibility of increased adverse reactions (in particular seizures) occurring at doses over 450 mg/day must be borne in mind.

...

Ending therapy

In the event of planned termination of Leponex therapy, a gradual reduction in dose over a 1- to 2-week period is recommended. If abrupt discontinuation is necessary (e.g. because of leucopenia), the patient should be carefully observed for the recurrence of psychotic symptoms and symptoms related to cholinergic rebound (see section 6 Warnings and precautions) ~~such as profuse sweating, headache, nausea, vomiting and diarrhoea.~~

Re-starting therapy

In patients in whom the interval since the last dose of Leponex exceeds 2 days, treatment should be re-initiated with 12.5 mg (half a 25 mg tablet) given once or twice on the first day. If this dose is well tolerated, it may be feasible to titrate the dose to the therapeutic level more quickly than is recommended for initial treatment. However, in any patient who has previously experienced respiratory or cardiac arrest with initial dosing (see section 4.4. ~~Special 6 Warnings and precautions for use~~), but was then able to be successfully titrated to a therapeutic dose, re-titration should be done with extreme caution.

Reducing the risk of suicidal behaviour in schizophrenia and schizoaffective disorder

The dosage and administration recommendations described in the preceding section (4 Dosage and administration) ~~4.2. Posology and method of administration~~ regarding the use of Leponex in patients with treatment-resistant schizophrenia should also be followed when treating patients with schizophrenia or schizoaffective disorder at risk for recurrent suicidal behaviour.

...

Special populations**Cardiovascular disorders**

In patients suffering from cardiovascular disorders (note: severe cardiovascular disorders are contraindications) the initial dose should be 12.5 mg given once on the first day, and dosage increase should be slow and in small increments.

Renal impairment

In patients with mild to moderate renal impairment the initial dose should be 12.5 mg given once on the first day, and dosage increase should be slow and in small increments.

Hepatic impairment

Patients with hepatic impairment should receive Leponex with caution along with regular monitoring of liver function tests (see section 6 Warnings and precautions).

Pediatrics

No pediatric studies have been performed. The safety and efficacy of Leponex in children and adolescents under the age of 16 have not been established.

Patients 60 years of age and older

It is recommended that treatment in patients 60 years and older is initiated at a particularly low dose (12.5 mg given once on the first day) with subsequent dose increments restricted to 25 mg/day.

4.3. 5 Contraindications

- Known hypersensitivity to clozapine ~~the active substance~~ or to any of the excipients of Leponex.
- ...
- Leponex treatment must not be started concurrently with substances ~~drugs~~ known to have a substantial potential for causing agranulocytosis; concomitant use of depot antipsychotics is to be discouraged.

6 4.4. ~~Special~~ Warnings and precautions for use**Special precautionary measure****Agranulocytosis**

Leponex can cause agranulocytosis. The incidence of agranulocytosis and the fatality rate in those developing agranulocytosis have decreased markedly since the institution of WBC counts and ANC monitoring. ~~The following precautionary measures are therefore mandatory and should be carried out in accordance with official recommendations.~~

Because of the association of Leponex with agranulocytosis, the following precautionary measures are mandatory:

...

- Patients who have low white blood cell (WBC) counts because of benign ethnic neutropenia should be given special consideration and may be started on Leponex after agreement of a haematologist.

Leponex must be dispensed under strict medical supervision in accordance with official recommendations.

Because of the risks associated with Leponex, its use is limited to patients in whom therapy is indicated as set out in section 4.1 (Therapeutic indications) and:

- ~~who have initially normal leukocyte findings (WBC count $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{L}$) and ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{L}$), and~~
- ~~in whom regular WBC counts and ANC can be performed weekly for the first 18 weeks and at least 4 week intervals thereafter. Monitoring must continue throughout treatment and for 4 weeks after complete discontinuation of Leponex.~~

... Patients with history of cardiac illness or abnormal cardiac findings on physical examination should be referred to a specialist for other examinations that might include an ECG, and the patient treated only if the expected benefits clearly outweigh the risks (see Section 5 Contraindications 4.3). The treating physician should consider performing a pre-treatment ECG.

Prescribing physicians should comply fully with the required safety measures.

...

At each consultation, a patient receiving Leponex must ~~should~~ be reminded to contact the treating physician immediately if any kind of infection begins to develop.

...

~~Patients with a history of primary bone marrow disorders may be treated only if the benefit outweighs the risk. They should be carefully reviewed by a haematologist prior to starting Leponex.~~

~~Patients who have low WBC counts because of benign ethnic neutropenia should be given special consideration and may be started on Leponex with the agreement of a haematologist.~~

White Blood Cell (WBC) counts and Absolute Neutrophil Count (ANC) monitoring

White blood cell count (WBC) and differential blood counts must be performed within 10 days prior to starting Leponex treatment to ensure that only patients with normal WBC (leukocyte) (WBC $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3.5 \times 10^9/\text{L}$)) and ANC (absolute neutrophil counts) counts (WBC count $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{L}$) and (ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2.0 \times 10^9/\text{L}$)) will receive Leponex. After the start of Leponex treatment, the regular WBC count and ANC must be performed and monitored weekly for the first 18 weeks, and thereafter at least every four weeks throughout treatment, and for 4 weeks after complete discontinuation of Leponex.

Prescribing physicians should comply fully with the required safety measures. At each consultation, the patient must ~~should~~ be reminded to contact the treating physician immediately if any kind of infection begins to develop. Particular attention should be paid to flu-like complaints such as fever, or sore throat and to other evidence of infection, which may be indicative of neutropenia, or other flu-like symptoms develop. A WBC and differential blood counts must be performed immediately if any symptoms or signs of an infection occur.

Low WBC count and/or ANC

If during the first 18 weeks of Leponex therapy, the WBC count falls to between $3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{L}$) and $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/\text{L}$) and/or the ANC falls to between $2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{L}$) and $1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$), haematological evaluations must be performed at least twice weekly until the patient's WBC count and ANC stabilise within the range $3000-3500/\text{mm}^3$ ($3.0-3.5 \times 10^9/\text{L}$) and $1500-2000 \text{ mm}^3$ ($1.5-2.0 \times 10^9/\text{L}$), respectively, or higher.

After 18 weeks of Leponex therapy, haematological evaluations should be performed at least twice weekly if the WBC count falls to be between $3000/\text{mm}^3$ and $2500/\text{mm}^3$ and/or the ANC ~~is~~ falls to between $1500/\text{mm}^3$ and $1000/\text{mm}^3$.

In addition, if, during Leponex therapy, the WBC counts is found to have dropped by a substantial amount from baseline, a repeat WBC count and a differential blood count should be performed. ...

Immediate discontinuation of Leponex is mandatory if the WBC count is less than $3000/\text{mm}^3$ or the ANC is less than $1500/\text{mm}^3$ at any time during Leponex treatment during the first 18 weeks of therapy, or if the WBC count is less than $2500/\text{mm}^3$ or the ANC is less than $1000/\text{mm}^3$ after the first 18 weeks of therapy. WBC counts and differential blood counts should then be performed daily and patients should be carefully monitored for flu-like symptoms or other symptoms suggestive of infection. ~~Confirmation of the haematological values is recommended by performing two blood counts on two consecutive days; however, Leponex should be discontinued after the first blood count.~~

...

Discontinuation of therapy for haematological reasons

Patients in whom Leponex has been discontinued as a result of ~~either WBC~~ white blood cell deficiencies ~~or ANC deficiencies~~ (see above) must not be re-exposed to Leponex.

It is recommended that the haematological values be confirmed by performing two blood counts on two consecutive days; however, Leponex should be discontinued after the first blood count.

Prescribers are encouraged to keep a record of all patients, blood results and to take any steps necessary to prevent the patient being accidentally rechallenged in the future.

Table 6-1: Blood monitoring during the first 18 weeks of Leponex therapy

Blood cell count		Action required
WBC/ mm^3 (/L)	ANC/ mm^3 (/L)	
≥ 3500 ($\geq 3.5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2.0 \times 10^9$)	Continue Leponex treatment.
<u>Between ≥ 3000 and < 3500</u> ($\geq 3.0 \times 10^9$ and $< 3.5 \times 10^9$)	<u>Between ≥ 1500 and < 2000</u> ($\geq 1.5 \times 10^9$ and $< 2.0 \times 10^9$)	Continue Leponex treatment, sample blood twice weekly until counts stabilise or increase.
< 3000 ($< 3.0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1.5 \times 10^9$)	Immediately stop Leponex treatment, sample blood daily until haematological abnormality is resolved, monitor for infection. Do not re-expose the patient.

Table 6-2: Blood monitoring after 18 weeks of Leponex therapy

Blood cell count		Action required
WBC/ mm^3 (/L)	ANC/ mm^3 (/L)	
≥ 3000 ($\geq 3.0 \times 10^9$)	≥ 1500 ($\geq 1.5 \times 10^9$)	Continue Leponex treatment.
<u>Between ≥ 2500 and < 3000</u> ($\geq 2.5 \times 10^9$ and $< 3.0 \times 10^9$)	<u>Between ≥ 1000 and < 1500</u> ($\geq 1.0 \times 10^9$ and $< 1.5 \times 10^9$)	Continue Leponex treatment, sample blood twice weekly until counts stabilise or increase.
< 2500 ($< 2.5 \times 10^9$)	< 1000 ($< 1.0 \times 10^9$)	Immediately stop Leponex treatment, sample blood daily until haematological abnormality is resolved, monitor for infection. Do not re-expose the patient.

Discontinuation of therapy for other reasons In the event of interruption of therapy for non-haematological reasons

... If Leponex treatment has been interrupted for 4 weeks or longer, weekly monitoring is required for the next 18 weeks of treatment. (See section 4 Dosage and Administration).

Novartis Pharma Services AG

Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9229331 פקס: 03-9201123

...

Eosinophilia

In the event of **eosinophilia**, discontinuation of Leponex is recommended if the eosinophil count rises above $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/\text{L}$). Therapy should be re-started only after the eosinophil count has fallen below $1000/\text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9/\text{L}$).

Thrombocytopenia

In the event of **thrombocytopenia**, discontinuation of Leponex therapy is recommended if the platelet count falls below $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$).

Cardiovascular disorders

In patients suffering from cardiovascular disorders (note: severe cardiovascular disorders are contraindications) the initial dose should be 12.5 mg given once on the first day, and dosage increase should be slow and in small increments (see section 4 Dosage and Administration).

Orthostatic hypotension, ... Such events are more likely to occur with concurrent use of benzodiazepine or any other psychotropic agent (see section 8 Interactions 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction) and during initial titration in association with rapid dose escalation; on very rare occasions they occurred even after the first dose. Monitoring of standing and supine blood pressure is necessary during the first weeks of treatment in patients with Parkinson's disease.

Therefore, patients commencing Leponex treatment requires close medical supervision.

...

... Myocarditis or cardiomyopathy should be suspected in patients who experience persistent tachycardia at rest, especially in the first two months of treatment, and/or palpitations, arrhythmias, chest pain and other signs and symptoms of heart failure (e.g. unexplained fatigue, dyspnoea, ~~tachycardia-tachypnoea~~), or symptoms that mimic myocardial infarction.

...

Myocardial infarction

In addition, there have been postmarketing reports of myocardial infarction which may be fatal. Causality assessment was difficult in the majority of these cases because of serious pre-existing cardiac disease and plausible alternative causes.

QT interval prolongation

As with other antipsychotics, caution is advised in patients with known cardiovascular disease or family history of QT prolongation.

As with other antipsychotics, caution should be exercised when Leponex is prescribed with medicines known to increase the QTc interval.

Cerebrovascular adverse events

An increased risk of cerebrovascular adverse events has been seen in the dementia population with some atypical antipsychotics. The mechanism for this increased risk is not known. An increased risk cannot be excluded for other antipsychotics or other patient populations. Leponex should be used with caution in patients with risk factors for stroke.

Risk of thromboembolism

Since Leponex may be associated with **thromboembolism**, immobilisation of patients should be avoided.

Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs, including Leponex, have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes may include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain. While atypical antipsychotic drugs may produce some metabolic changes, each drug in the class has its own specific risk profile.

Hyperglycemia

... When follow-up data were available, discontinuation of clozapine resulted mostly in resolution of the impaired glucose tolerance, and reinstitution of clozapine resulted in its reoccurrence.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (e.g., obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment.

Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of antidiabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

...

Dyslipidemia

Undesirable alterations in lipids have been observed in patients treated with atypical antipsychotics, including Leponex. Clinical monitoring, including baseline and periodic follow-up lipid evaluations in patients using clozapine, is recommended.

Weight Gain

Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use, including Leponex. Clinical monitoring of weight is recommended.

Seizures

Leponex may lower seizure threshold. In patients with a history of seizures, ~~or suffering from renal or cardiovascular disorders (note: severe renal or cardiovascular disorders are contraindications)~~ the initial dose should be 12.5 mg given once on the first day, and dosage increase should be slow and in small increments (See section 4 Dosage and administration).

Patients with a history of epilepsy should be closely observed during Leponex therapy since dose-related convulsions have been reported. In such cases, the dose should be reduced (see section 4 Dosage and administration ~~4.2 Posology and method of administration~~) and, if necessary, an anti-convulsant treatment should be initiated.

Anticholinergic effects

... Careful supervision is indicated in the presence of **prostatic enlargement** and **narrow-angle glaucoma**. Probably on account of its anticholinergic properties, Leponex has been associated with varying degrees of **impairment of intestinal peristalsis**, ranging from **constipation to intestinal obstruction, faecal impaction** and **paralytic ileus** (see section 7 Adverse drug reactions ~~4.8. Undesirable effects~~). On rare occasions these cases have proved fatal.

...

Fever

... In the presence of high fever, the possibility of **neuroleptic malignant syndrome (NMS)** must be considered. If the diagnosis of NMS is confirmed, Leponex should be discontinued immediately and appropriate medical measures should be administered.

Special populations

Hepatic impairment

... If the elevation of the values is clinically relevant (more than 3 times the UNL) or if symptoms of jaundice occur, treatment with Leponex must be discontinued. It may be resumed (see section 4.2. Posology and method of administration ~~4 Dosage and~~

administration - Re-starting therapy) only when the results of liver function tests are normal. In such cases, liver function should be closely monitored after re-introduction of Leponex.

Renal impairment

In patients suffering from mild to moderate renal impairment, an initial dose of 12.5 mg/day (half a 25 mg tablet) is recommended (see section 4 Dosage and administration).

Use in the elderly Patients aged 60 years and older

~~Initiation of treatment in the elderly is recommended at a lower dose (see section 4.2 Dosology and method of administration). It is recommended that treatment be initiated at a particularly low dose (12.5 mg given once on the first day) and subsequent dose increments be restricted to 25 mg/day.~~

Clinical studies with Leponex did not include sufficient numbers of subjects aged 60 65 years and over to determine whether or not they respond differently from younger subjects.

Orthostatic hypotension can occur with Leponex treatment and there have been rare reports of tachycardia, which may be sustained, in patients taking Leponex. ~~Elderly p~~ Patients aged 60 years and older, particularly those with compromised cardiovascular function, may be more susceptible to these effects.

~~Elderly p~~ Patients aged 60 years and older may also be particularly susceptible to the anticholinergic effects of clozapine, such as urinary retention and constipation.

Elderly p Patients aged 60 years and older with Dementia-related Psychosis

In ~~elderly~~ patients aged 60 years and older with dementia-related psychosis, the efficacy and safety of clozapine has not been studied. Observational studies suggest that ~~elderly~~ patients aged 60 years and older with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death.

...

Leponex should be used with caution in ~~elderly~~ patients aged 60 years and older with dementia.

Rebound, withdrawal effects

...

If abrupt discontinuation of Leponex is necessary (i.e. e.g. because of leucopenia), the patient should be carefully observed for the recurrence of psychotic symptoms and symptoms related to cholinergic rebound such as profuse sweating, headache, nausea, vomiting and diarrhoea.

4.7. — Effects on ability to drive and use machines

Driving and using machines

Owing to the ability of Leponex to cause sedation and lower the seizure threshold, activities such as driving or operating machinery should be avoided, especially during the initial weeks of treatment.

4.8. — Undesirable effects 7 Adverse drug reactions

Summary of the safety profile

~~For the most part, the adverse event profile of clozapine is predictable from its pharmacological properties. An important exception is its propensity to cause agranulocytosis.~~

The adverse effects of clozapine are most often predictable based on its pharmacological properties with the exception of agranulocytosis (see section 6 Warnings and precautions).

The most serious adverse reactions experienced with clozapine are agranulocytosis, seizure, cardiovascular effects and fever (see section 6 Warnings and precautions). The most common side effects are drowsiness/sedation, dizziness, tachycardia, constipation and hypersalivation.

Data from the clinical trials experience showed that a varying proportion of clozapine-treated patients (from 7.1 to 15.6%) were discontinued due to an adverse event, including only those that could be reasonably attributed to clozapine. The more common events considered to be causes of discontinuation were leukopenia; somnolence; dizziness (excluding vertigo); and psychotic disorder.

Because of ~~this risk~~ the risk for agranulocytosis, ~~its use of Leponex~~ is restricted to treatment-resistant schizophrenia and psychosis occurring during the course of Parkinson's disease in cases where standard treatment has failed. ...

Blood and lymphatic system

... Because immediate withdrawal of the drug is required to prevent the development of life-threatening agranulocytosis, monitoring of the WBC count is mandatory (see section 6 Warnings and precautions 4.4 Special warnings and special precautions for use). Table 7-1 below summarises the estimated incidence of agranulocytosis for each Leponex treatment period.

Table 7-1: Estimated incidence of agranulocytosis¹

Treatment period	Incidence of agranulocytosis per 100,000 person-weeks ² of observation
Weeks 0-18	32.0
Weeks 19-52	2.3
Weeks 53 and higher	1.8

...

Metabolic and Nutritional Disorders

... Although most patients had risk factors for non-insulin-dependent diabetes mellitus, hyperglycaemia has also been documented in patients with no known risk factors (see section 6 Warnings and precautions 4.4. Special warnings and special precautions for use).

...

Respiratory System

Respiratory depression or arrest has occurred very rarely, with or without circulatory collapse (see sections 6 Warnings and precautions and 8 Interactions 4.4 Special warnings and special precautions for use and 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

Gastrointestinal System

Constipation and hypersalivation have been observed very frequently, and nausea and vomiting frequently. Very rarely ileus may occur (see section 6 Warnings and precautions 4.4 Special warnings and special precautions for use). ...

Hepatobiliary Disorders

... Very rarely, fulminant hepatic necrosis has been reported. If jaundice develops, Leponex should be discontinued (see section 6 Warnings and precautions 4.4. Special warnings and special precautions for use). In rare cases, acute pancreatitis has been reported.

...

General Disorders

...

Acute withdrawal reactions have been reported (see section 6 Warnings and precautions 4.4 Special warnings and special precautions for use).

Novartis Pharma Services AG

Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון : 03-9201123 פקס : 03-9229331

The table below summarises the adverse reactions accumulated from reports made spontaneously and during clinical studies.

Table 5: ~~Treatment Emergent Adverse Experience Frequency estimate from Spontaneous and Clinical Trial Reports~~

Adverse drug reactions (ADRs) are listed by MedDRA system organ class (see Table 7-2). Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by ~~under headings of~~ frequency, using the following convention: Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), including isolated reports. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 7-2 Treatment-Emergent Adverse Experience Frequency estimate from Spontaneous and Clinical Trial Reports

Blood and lymphatic system disorders	
...	
Very rare	Thrombocytopenia, thrombocythaemia
Metabolism and nutrition disorders	
...	
Rare	Diabetes aggravated, I- impaired glucose tolerance, new onset diabetes, diabetes aggravated
Very rare	Hyperosmolar coma, Ketoacidosis, hyperosmolar coma, severe hyperglycaemia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia,
Psychiatric disorders	
<u>Common</u>	<u>Dysarthria</u>
<u>Uncommon</u>	<u>Dysphemia</u>
Rare	<u>Agitation, R-</u> restlessness, agitation
Nervous system disorders	
...	
Common	<u>Seizures/convulsions/myoclonic jerks, extrapyramidal symptoms, akathisia, tremor, rigidity, headache</u> Blurred vision, headache, tremor, rigidity, akathisia, extrapyramidal symptoms, seizures/convulsions/myoclonic jerks
<u>Uncommon</u>	<u>Neuroleptic malignant syndrome</u>
...	
<u>Eye disorders</u>	
<u>Common</u>	<u>Blurred vision</u>
...	
<u>Vascular system disorders</u>	

Common	<u>Syncope, postural hypotension, H</u> <u>hypertension, postural hypotension, syncope</u>
...	
Gastrointestinal disorders	
...	
Very rare	<u>Intestinal obstruction/paralytic ileus/faecal</u> <u>impaction, parotid gland enlargement</u> <u>Parotid gland enlargement, intestinal</u> <u>obstruction/paralytic ileus/faecal impaction</u>
Hepatobiliary disorders	
...	
Rare	<u>Pancreatitis, H hepatitis, cholestatic jaundice,</u> <u>pancreatitis</u>
Renal and urinary disorders	
Common	<u>Urinary retention, U urinary incontinence,</u> <u>urinary retention</u>
...	
General disorders	
Common	<u>Fatigue, fever, benign hyperthermia,</u> <u>disturbances in sweating/temperature</u> <u>regulation, fatigue</u>
Uncommon	<u>Neuroleptic malignant syndrome</u>
...	

Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature (frequency not known)

The following adverse drug reactions (ADRs) were derived from post-marketing experience with Leponex via spontaneous case reports and literature cases and have been categorized according to MedDRA system organ class (see Table 7-3). Because these reactions have been reported voluntarily from a population of uncertain size and are subject to confounding factors, these post-marketing ADRs have been categorized with a frequency of “not known” since it is not possible to reliably estimate their frequency. Adverse drug reactions are listed according to system organ classes in MedDRA. Within each system organ class, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

Table 7-3 Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature (frequency not known)

<u>Nervous system disorders</u> <u>Cholinergic syndrome, EEG changes</u>
<u>Cardiac disorders</u> <u>Myocardial infarction which may be fatal, chest pain/angina pectoris</u>
<u>Respiratory disorders</u> <u>Nasal congestion</u>

Gastrointestinal disorders

Diarrhea, Abdominal discomfort/heartburn/dyspepsia

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Muscle weakness, muscle spasms, muscle pain

Renal and urinary disorders

Renal failure

Very rare events of ventricular tachycardia, cardiac arrest and QT prolongation which may be associated with Torsades De Pointes have been observed although there is no conclusive causal relationship to the use of this medicine.

4.5.8 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction
Pharmacodynamic-related interactions
Anticipated pharmacodynamic interactions resulting in concomitant use not being recommended

Medicinal products known to have a substantial potential to depress bone marrow function should not be used concurrently with Leponex (see section 6 Warnings and precautions 4.4 Special warnings and precautions for use)

As with other antipsychotics, caution should be exercised when Leponex is prescribed with medicines known to increase the QTc interval, or causing electrolyte imbalance.

Observed pharmacodynamic interactions to be considered

Particular caution is recommended when Leponex therapy is initiated in patients who are receiving (or have recently received) a benzodiazepine or any other psychotropic agent, as these patients may have an increased risk of circulatory collapse, which, on rare occasions, can be profound and may lead to cardiac and/or respiratory arrest.

...

Anticipated pharmacodynamic interactions to be considered

Clozapine may enhance the central effects of alcohol, MAO inhibitors and CNS depressants such as narcotics, antihistamines, and benzodiazepines.

...

Observed pharmacokinetic interactions to be considered

Concomitant administration of substances known to induce cytochrome P450 enzymes may decrease the plasma levels of clozapine.

- Substances known to induce the activity of 3A4 and with reported interactions with clozapine include, for instance, carbamazepine ~~(not to be used concomitantly with clozapine, due to its myelosuppressive potential)~~, phenytoin and rifampicin.

...

Anticipated pharmacokinetic interactions to be considered

Concomitant administration of substances known to induce cytochrome P450 enzymes may decrease the plasma levels of clozapine.

- Known inducers of 1A2 include, for instance, omeprazole and tobacco smoke. In cases of sudden cessation of tobacco smoking, the plasma clozapine concentration may be increased, thus leading to an increase in adverse effects.

Concomitant administration of substances known to inhibit the activity of cytochrome P450 isozymes may increase the plasma levels of clozapine.

- Potent inhibitors of CYP3A, such as azole antimycotics and protease inhibitors, could potentially also increase clozapine plasma concentrations; no interactions have been reported to date, however.

Novartis Pharma Services AG
Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י
סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

Others

Caution is called for in patients receiving concomitant treatment with other drugs which are either inhibitors or inducers of the cytochrome P450 isozymes. An outline of drug interactions believed to be most important with Leponex is given in Table 3-8-1 below (this is not an exhaustive list).

Table 3-8-1: Reference to the most common drug interactions with Leponex

Drug	Interactions	Comments
Bone marrow suppressants (e.g. carbamazepine, chloramphenicol, sulphonamides (e.g. co-trimoxazole), pyrazolone analgesics (e.g. phenylbutazone), penicillamine, cytotoxic agents and long-acting depot injections of antipsychotics	Interact to increase the risk and/or severity of bone marrow suppression	Leponex <u>should-must not be used</u> concomitantly with other agents having a well known potential to suppress bone marrow function (see Section 4.3 Contraindications)
...		
Alcohol, MAOIs, CNS depressants, including narcotics and benzodiazepines	Enhanced central effects. Additive CNS depression and cognitive and motor performance interference when used in combination with these drugs-substances	Caution is advised if Leponex is used concomitantly with other CNS active agents. Advise patients of the possible additive sedative effects and caution them not to drive or operate machinery
Highly protein bound drugs (e.g. warfarin and digoxin)	Leponex may cause an increase in plasma concentration of these drugs due to displacement from plasma proteins	Patients should be monitored for the occurrence of side effects associated with these drugs-substances , and doses of the protein bound drug <u>substance</u> adjusted, if necessary
...		

4.6. Use during pregnancy and lactation

9 Women of child-bearing potential, pregnancy, breast-feeding, and fertility

Women of childbearing potential and contraceptive measures

...

Non-teratogenic effects

Neonates exposed to antipsychotic drugs, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.

Novartis Pharma Services AG Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9229331 פקס: 03-9201123

Antipsychotic drugs, including Leponex, should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Lactation-Breast feeding

Animal studies suggest that clozapine is excreted in breast milk and has an effect in the suckling offspring-nursing infant; therefore, mothers receiving Leponex should not breast-feed.

4.9. Overdose-10 Overdosage

...

Treatment

There are no specific antidotes for Leponex.

Gastric lavage and/or the administration of activated charcoal within the first 6 hours after ~~the~~ Leponex ingestion-of the drug. (Peritoneal dialysis and haemodialysis are unlikely to be effective). ...

5. Pharmacological properties-11 Clinical pharmacology

5.1. Pharmacodynamic properties Pharmacotherapeutic group, ATC

Pharmacotherapeutic group: Antipsychotic agent, (ATC code N05A H02).

Mechanism of action (MOA)

Leponex has been shown to be an antipsychotic agent that is different from classic antipsychotics.

...

Pharmacodynamics (PD)

Clinically Leponex produces rapid and marked sedation, and exerts antipsychotic effects in schizophrenic-patients with schizophrenia resistant to other antipsychotic agents drug treatment. In such cases, Leponex has proven effective in relieving both positive and negative schizophrenic symptoms in short- and long-term trials.

In an open clinical trial performed in 319 treatment-resistant patients treated for 12 months, a clinically relevant improvement was observed in about 37% of patients within the first week of treatment and in an additional 44% by the end of 12 months. The improvement was defined as about 20% reduction from baseline in Brief Psychiatric Rating Scale Score. In addition, improvement in some aspects of cognitive dysfunction has been described.

Epidemiological studies showed an approximately sevenfold decrease in suicide attempts and a four to six fold decrease in mortality from suicide in clozapine treated patients with schizophrenia or schizoaffective disorder compared to non-treated patients. In a randomised, multicentre clinical trial performed in 980 patients, Leponex reduced the risk for suicidal behaviour (as measured by suicide attempts and hospitalisations to prevent suicide) by 26% over a 2-year period compared to olanzapine. This significant effect relative to olanzapine was achieved despite the fact that olanzapine treated patients received significantly more concomitant antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, sedatives and mood stabilisers than the Leponex-treated patients.

Compared to classic antipsychotics, Leponex produces fewer Leponex is unique in that it produces virtually no major extrapyramidal reactions such as acute dystonia and tardive dyskinesia. Furthermore, parkinsonian-like side effects and akathisia are rare. In contrast to classical antipsychotics, Leponex-clozapine produces little or no prolactin elevation, thus avoiding adverse effects such as gynaecomastia, amenorrhoea, galactorrhoea, and impotence.

Potentially serious adverse reactions caused by Leponex therapy are granulocytopenia and agranulocytosis occurring at an estimated incidence of 3% and 0.7% respectively. (See section 6 Warnings and precautions 4.4 Special warnings and precautions for use).

5.2. Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics (PK)

Absorption

The absorption of orally administered clozapine is 90% to 95%; neither the rate nor the extent of absorption is influenced by food.

...

Distribution

In steady-state conditions, when given twice daily, peak blood levels occur on an average at 2.1 hours (range: 0.4 to 4.2 hours), and the volume of distribution is 1.6 L/kg. Clozapine is approximately 95% bound to plasma proteins.

Biotransformation/metabolism

Clozapine is almost completely metabolised before excretion. Of the main metabolites only the desmethyl metabolite was found to be active. Its pharmacological actions resemble those of clozapine, but are considerably weaker and of short duration.

Elimination

Its elimination is biphasic, with a mean terminal half-life of 12 hours (range: 6 to 26 hours). After single doses of 75 mg the mean terminal half-life was 7.9 hours; it increased to 14.2 hours when steady-state conditions were reached by administering daily doses of 75 mg for at least 7 days.

...

Linearity/non-linearity

Dosage increases from 37.5 mg to 75 mg and 150 mg given twice daily were found to result during steady state in linearly dose-proportional increases in the area under the plasma concentration/time curve (~~the~~ AUC), and in the peak and minimum plasma concentrations.

12 Clinical studies

Clinical studies in treatment-resistant schizophrenia

Clozapine study 16

The efficacy of Leponex was evaluated in a randomized, double-blind, multicenter, parallel group comparative trial of clozapine versus chlorpromazine in hospitalized patients with treatment resistant schizophrenia. Study participants were male or female patients, between the ages of 18 to 65 years, diagnosed with schizophrenia using Disease Statistical Manual (DSM)-II criteria. After a baseline period of 14 days, 151 patients were randomly assigned to one of the two treatment arms (75 in clozapine group and 76 in chlorpromazine group).

After a baseline placebo period of up to 14 days, patients received individualized daily dosage of either clozapine (150-900 mg) or chlorpromazine (300 – 1800 mg). Treatment duration was for 28 days with an optional extension up to 28 days.

Among the study participants, 92 were male and 59 were female with a median age of 30 years and median duration of present illness of approximately two months. Efficacy was assessed by measuring mean change from baseline in the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), Clinical Global Impression (CGI) scores and the Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE-30).

BPRS items: Throughout the study, and at endpoint, clozapine patients had a more rapid onset of action and showed significant improvement in BPRS items compared to chlorpromazine

Novartis Pharma Services AG

Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9229331 פקס: 03-9201123

patients. At week 1, clozapine was statistically superior to chlorpromazine in two items assessed: Motor retardation (with a mean change of 0.67 for clozapine vs. 0.12 for chlorpromazine, $p<0.05$) and blunted affect (with a mean change of 0.93 for clozapine vs. 0.34 for chlorpromazine, $p<0.01$). At week 2, statistically significant improvements in emotional withdrawal (with a mean change of 1.48 for clozapine vs. 0.98 for chlorpromazine, $p<0.01$) and unusual thought content (with a mean change of 2.06 for clozapine vs. 1.45 for chlorpromazine, $p<0.05$) were observed in patients receiving clozapine. At week 3, clozapine was statistically superior in 7 out of the 18 BPRS items assessed. At endpoint, clozapine showed statistically significant improvements in every item assessed with differences observed in 12 out of all items assessed during the study. Throughout the study, there were only 4 items, (somatic concern, grandiosity, hallucinatory behavior and disorientation), where clozapine was not statistically superior at least once.

BRS factors and CGI: By week 2, statistically significant differences favoring clozapine were observed in the BPRS Total Score and maintained throughout the duration of study. Tests of comparative efficacy at endpoint showed clozapine to be significantly better for all five Factors assessed (anxiety/depression (0.85 vs. 0.54; $p<0.05$), anergia (1.15 vs. 0.72; $p<0.001$), thought disturbance (1.80 vs. 1.28; $p < 0.01$), activation (1.34 vs. 0.89; $p<0.01$), and hostile/suspiciousness (1.26 vs. 0.74; $p<0.01$)). At endpoint, clozapine showed statistically significant improvements in mean change in Total Score (22.53 for clozapine vs. 14.64 for chlorpromazine, $p<0.001$) and CGI (1.95 for clozapine vs. 1.33 for chlorpromazine, $p<0.01$).

NOSIE factors: Except for social competence, clozapine patients generally did better according to assessment by the ward nurses. Statistically significant differences favored clozapine in the improvement of irritability at weeks 3 (mean change of 6.28 for clozapine vs. 0.67 for chlorpromazine, $p<0.01$) and week 4 (mean change of 6.84 for clozapine vs. 1.36 for chlorpromazine, $p<0.05$). For most of the factors (and particularly Total Patient Assets), there was clear evidence of an early onset of therapeutic benefit with clozapine, thus corroborating BPRS data, although no statistical difference was observed. Results of the end-point analyses show that clozapine was superior to chlorpromazine for the following NOSIE factors: Social Interest (mean change of 4.14 for clozapine vs. 3.24 for chlorpromazine), Personal Neatness (mean change of 3.19 for clozapine vs. 2.26 for chlorpromazine), Irritability (mean change of 3.04 for clozapine vs. 0.60 for chlorpromazine) and Manifest Psychosis (mean change of 6.32 for clozapine vs. 4.24 for chlorpromazine) as well as Total Assets (mean change of 20.54 for clozapine vs. 16.66 for chlorpromazine).

To summarize, clozapine had a more rapid onset of action and its superiority was maintained or improved over the duration of study.

Clozapine study 30

The efficacy of Leponex was evaluated in a randomized, double-blind, multicenter, parallel group, 6-week, comparative study of clozapine versus chlorpromazine plus benztropine. The study population included 319 treatment-resistant schizophrenic patients, between the ages of 18-60 years, who met DSM-III criteria for schizophrenia, with a well-documented history of being refractory to treatment.

Eligible patients were randomly assigned to receive clozapine alone (up to 900 mg/day) or chlorpromazine plus benztropine (up to 1800 mg/day of chlorpromazine, plus 6 mg/day of benztropine).

Efficacy was assessed using the BPRS score, Clinical Global Impression (CGI) scale, and Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE-30) Scale.

At the end of 6 weeks, clozapine was significantly superior to chlorpromazine in all "Positive", "Negative" and general symptoms of BPRS ($p<0.001$) except 'Grandiosity' and 'BPRS total score'. Clozapine showed a significantly superior change in CGI scale compared to chlorpromazine starting at week 1 ($p<0.001$). Clozapine was superior to chlorpromazine on all six NOSIE-30 factors and total assets starting at either week 1 or 2 (p-value ranging from

$p < 0.05$ to 0.001). Clozapine was statistically significant in the following NOSIE factors, social competence, social interest and personal neatness, and total assets ($p < 0.001$), as well as irritability and motor retardation ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively).

In summary, superiority of clozapine was not confined to a particular aspect or dimension of psychopathology; clozapine demonstrated broad-spectrum therapeutic effect on all major psychotic signs and symptoms.

Clinical study in risk of recurrent suicidal behavior

InterSept Trial

The effectiveness of clozapine in reducing the risk of recurrent suicidal behavior was assessed in the International Suicide Prevention Trial (InterSePT), which was a prospective, randomized, open label, international, parallel-group comparison of clozapine vs. olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (DSM-IV) judged to be at risk for re-experiencing suicidal behavior, lasting for 24 months.

Patients met one of the following criteria:

- They had attempted suicide within the 3 years prior to their baseline evaluation.
- They had been hospitalized to prevent a suicide attempt within the 3 years prior to their baseline evaluation.
- They demonstrated suicidal ideation with a depressive symptom within 1 week prior to their baseline evaluation.
- They demonstrated moderate-to-severe suicidal ideation accompanied by command hallucinations to do self-harm within 1 week prior to their baseline evaluation.

Enrolled patients were randomized to treatment with either clozapine or olanzapine in an approximate 1:1 ratio. Dosing was flexible, with starting dose of clozapine being 12.5 mg twice daily, titrated upwards to a dose range of 200-900 mg/day. Patients receiving olanzapine were started at a dose of 5 mg daily, titrated upwards to a dose range of 5-20 mg/day.

The primary efficacy measure was time to (1) a significant suicide attempt, including a completed suicide, (2) hospitalization due to imminent suicide risk (including increased level of surveillance for suicidality for patients already hospitalized), or (3) worsening of suicidality severity as demonstrated by "much worsening" or "very much worsening" from baseline in the Clinical Global Impression of Severity of Suicidality as assessed by the Blinded Psychiatrist (CGI-SS-BP) scale.

Secondary efficacy objectives:

- Evaluation of the number of primary efficacy measure in Leponex-treated patients compared to olanzapine -treated patients.
- Comparison of the risk for suicide among schizophrenic patients treated with Leponex as compared to that for patients treated with olanzapine, as measured by percentage of patients who completed suicide, had significant suicide attempts, and had hospitalizations due to imminent suicide risk.
- Evaluation of the number of rescue interventions required to prevent suicides in Leponex treated patients compared to rescue interventions required by olanzapine -treated patients.
- Comparison of the intensity of suicidal ideation between Leponex-treated patients and olanzapine -treated patients as measured by changes from baseline on the InterSePT Scale for Suicidal Thinking (ISST-BP) and on the CGI-SS-BP (7-point and 5-point scales) as rated by the blinded psychiatrist.

A total of 980 patients were randomized to the study and 956 received study medication. The mean age of patients entering the study was 37 years (range 18-69). Most patients were

Caucasian (71%), 15% were Black, 1% were Oriental, and 13% were classified as being of “other” races.

Clozapine showed a statistically significant overall treatment effect compared to olanzapine for the primary efficacy measure ($p=0.0309$). Examination of components indicated that the treatment effect for Type 1 events was statistically significant in favor of clozapine ($p=0.0316$), with a hazard ratio [risk ratio] of 0.76 (95% Confidence Interval (C.I.): 0.58, 0.98). Similarly, the treatment effect for Type 2 events was statistically significant in favor of clozapine ($p=0.0388$), with a hazard ratio of 0.78 (95% C.I.: 0.61, 0.99), [Table 12-1].

Table 12-1 Primary analysis: Multiple event analysis of time to first occurrence of Type 1 and Type 2 events (ITT population)

<u>Event Type¹</u>	<u>Coefficient of Treatment Effect (Beta^{2,3}) (SE)</u>	<u>p-value²</u>	<u>Hazard Ratio^{2,3}</u>	<u>95% C.I. for Hazard Ratio²</u>
Type 1	-0.280 (0.130)	0.0316	0.76	0.58, 0.98
Type 2	-0.250 (0.121)	0.0388	0.78	0.61, 0.99
Combined	-0.265 (0.123)	0.0309	--	--

¹Type 1 event = a significant suicide attempt or hospitalization due to imminent suicide risk (including increased level of surveillance), confirmed by SMB.

Type 2 event = worsening of suicidality severity as demonstrated by 7-point CGI-SS-BP change scale score of 6 or 7, or by implicit worsening of suicidality severity as demonstrated by occurrence of a Type 1 event.

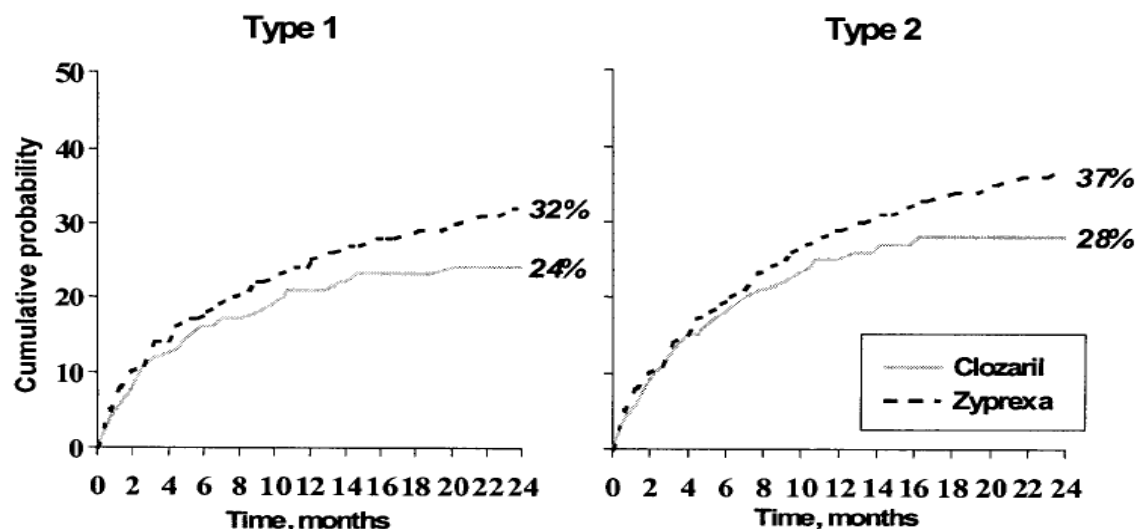
²Refer to detailed statistical analysis plan in Appendix 5.1, 1.1.5.3, for information on calculation of these parameters.

³Hazard ratio < 1 and beta < 0 indicate that Leponex is better than olanzapine.

Probability (Standard Error, SE) of experiencing a Type 1 event was higher for olanzapine patients compared to clozapine patients at all visits. At week 104, the clozapine treatment group demonstrated a significantly lower probability of an event compared to the olanzapine treatment group (24% for clozapine vs. 32% for olanzapine; 95% C.I. of the difference: 2%, 14%), [see Figure 12-1].

Similarly, the probability (SE) of experiencing a Type 2 event was higher for olanzapine patients than for clozapine patients at all visits. At week 104, the clozapine treatment group demonstrated a significantly lower probability of an event compared to the olanzapine treatment group (28% for clozapine vs. 37% for olanzapine; 95% C.I. of the difference: 2%, 15%), [see Figure 12-1].

Figure 12-1 Kaplan-Meier estimates of cumulative probability of a Type 1 or Type 2 event



In comparison to olanzapine, clozapine reduced the risk for suicidality (as measured by suicide attempts and hospitalizations to prevent suicide) by 24% over a 2-year period. This beneficial effect was supported by a reduction in both the overall number of events and the number of recorded interventions necessary to prevent suicide, including the use of antidepressants and anxiolytics as concomitant medications.

5.3. Preclinical safety data

13 Non-clinical safety data

Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential (for reproductive toxicity, see section 9 Women of child-bearing potential, pregnancy, breastfeeding, and fertility 4.6. Use during pregnancy and lactation).

Acute toxicity

~~Acute toxicity studies in mice, rats and guinea pigs revealed oral LD₅₀ values of 190 to 681 mg/kg body weight. In dogs, the oral LD₅₀ was approximately 145 mg/kg; signs of overdosage consisted of muscular tremor, aggressive behaviour and vomiting.~~

Mutagenicity

Clozapine and/or its metabolites were devoid of genotoxic potential when investigated for induction of gene mutations, chromosome aberrations and primary DNA-damage in a spectrum of *in vitro* mutagenicity tests. ~~No elastogenic~~ Likewise, no genotoxic activity was observed *in vivo* (bone marrow micronucleus test in mice).

Carcinogenicity

In Sprague-Dawley (CD) rats treated in the diet for 2 years-24 months, maximum tolerated doses of 35 mg/kg per day revealed no carcinogenic potential of clozapine. Likewise, no evidence of tumorigenic effects was obtained in two 1.5-year-78 week feeding studies in Charles River (CD) mice. In the first study, oral dose levels of up to 64 mg/kg per day were administered to males, and of up to 75 mg/kg per day to females respectively. In the second study, the highest dose drug intake achieved for both sexes was 61 mg/kg per day.

Reproductive toxicity

No embryotoxic or teratogenic potential of clozapine was observed ~~revealed~~ in rats or rabbits at daily oral doses of up to 40 mg/kg. In male rats receiving the same dosages ~~treated~~ for 70 days prior to mating, fertility was unaffected.

Novartis Pharma Services AG

Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9229331 פקס: 03-9201123

In female rats, fertility as well as pre- and postnatal development of the offspring was not adversely affected by oral clozapine treatment prior to mating (up to 40 mg/kg per day). When rats were treated at the same dosages during the later part of pregnancy and during lactation, survival rates of the youngs from lactating dams, ~~treated at dose levels up to 40 mg/kg body weight~~, were lowered and the youngs were hyperactive. However, there was no lasting effect on pup development after weaning.

6. Pharmaceutical particulars

14 Pharmaceutical information

6.1. List of excipients

~~Leponex tablets: magnesium stearate; silica colloidal anhydrous; povidone; talc; maize starch; lactose monohydrate.~~

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Special precautions for storage

Store below 30°C

...

6.4. Nature and content of container

Leponex tablets are available in ~~PVC or~~ PVC/PVDC blister packs.

6.6. Instructions to use and handling

Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

עלון לצרכן

הרכב:

כל טבליה מכילה:	כל טבליה מכילה:
Clozapine 100 mg	Clozapine 25 mg
Lactose 192 mg	Lactose 48 mg

מרכיבים בלתי פעילים:

~~Magnesium stearate, Silica colloidal anhydrous, talc, povidone, maize starch, lactose monohydrate.~~
Lactose monohydrate; maize starch; povidone; silica, colloidal anhydrous; magnesium stearate; talc.

כל טבליה של לפונקס 25 מ"ג מכילה 48 מ"ג לקטוז מונוהידרט
כל טבליה של לפונקס 100 מ"ג מכילה 192 מ"ג לקטוז מונוהידרט
התכשיר מכיל לקטוז ועלול לגרום לתגובה אלרגית אצל חולים הרגישים ללקטוז

פעילות רפואית:

התרופה מיועדת גם להפחתת הורדת הסיכון לביצוע התאבדות התנהגות אובדנית במטופלים חולי הסובלים מסכיזופרניה וחולים סכיזואפקטיים או מהפרעה סכיזואפקטיבית.

סכיזופרניה זו מחלת נפש המאופיינת בהפרעות בחשיבה, בהתנהגות ותגובות ריגשיות.

לפונקס פועל בעיקר על ידי קישור וחסמת הקולטן D4 (הקולטן לדופאמין) במוח. כמו כן קישור וחסמה חלשים של הקולטנים D1, D2, D3 ו-D5 במוח ושל קולטנים נוספים התורמים ליעילות.

ניטור במהלך הטיפול בלפונקס:

יש לערוך בדיקות דם סדירות במהלך כל הטיפול ובמשך 4 שבועות לאחר הפסקת הטיפול. הרופא ינחה אותך מתי יש לבצע את הבדיקות. חשוב לבצע את כל בדיקות הדם כפי שהומלצו על ידי הרופא.

Novartis Pharma Services AG Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

אם הנד סובלת/מרמת סוכר גבוהה בדם (סוכרת) יתכן שהרופא יבדוק בקביעות את רמת הסוכר בדם. לפונקס עשוי לגרום לשינוי בשומנים בדם. לפונקס עשוי לגרום לעלייה במשקל. יתכן שהרופא יבדוק את משקלך ורמות השומנים בדם.

לשאלות על פעילות התרופה או מדוע נרשמה עבורך יש לפנות לרופא. יש למלא אחר כל הוראות הרופא גם אם הן שונות מהמידע שבעלון זה. לפני תחילת הטיפול בלפונקס חובה לבצע בדיקת דם כדי לוודא שניתן ליטול את התרופה. מתי אין להשתמש בתכשיר?

- אין להניק במקביל לנטילת לפונקס
- אין להשתמש אם ידועה לך רגישות/אלרגיה/לקלוזפין או לאחד ממרכיבי התרופה המפורטים בתחילת העלון
- אם אינך יכול לעבור בדיקות דם סדירות-רגילות
- אין להשתמש בתרופה אם הינך/אם אי פעם אובחנת כסובלת או סבלת בעבר מספירת כדוריות דם לבנות נמוכה, מלבד במקרים שבהם התופעה היא בעקבות טיפול בסרטן/כימותרפיה
- אם הינך סובלת/או סבלת בעבר ממחלה במח העצם
- אם יש לך בעיות בכבד, בכליות או בלב
- אם הינך סובלת/מפרוסים לא נשלטים/אפילפסיה לא מאוזנת
- אם יש לך בעיות של התמכרות לאלכוהול או סמים
- אם הינך סובלת/או סבלת בעבר מעצירות חמורה, אד-הסימית מעי או כל מצב אחר המשפיע על המעי
- אין להניק במהלך הטיפול בלפונקס.

בכל אחד מהמצבים הנ"ל, יש ליידע את הרופא ולא ליטול לפונקס. אם הנד חושבת/שהנד אלרגיה/ללפונקס (קלוזפין), יש להוועץ ברופא לפני נטילת לפונקס.

אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:
עדכני את הרופא אם הינך בהריון או מתכננת הריון, הרופא שלך ישקול את התועלת מול הסיכון בשימוש בלפונקס במהלך ההריון. יש לדווח לרופא מיד אם הרית במהלך הטיפול בלפונקס. עדכני את הרופא אם הינך מניקה, אין להניק במהלך השימוש בלפונקס.

- אם היה לך שבץ, מחלת לב או הסטוריה משפחתית של בעיית הולכה חריגה בלב הנקראת "הארכת מקטע QT"

- אם הנד סובלת/או סבלת בעבר מהגדלת בלוטת הערמונית, פרוסטים, גלאוקומה (מצב שבו לחץ הנוזל בעין גבוה מידי באופן-בלתי-סוכרת, מליקוי בתפקוד: הלב ו/או כלי דם, עיניים (גלאוקומה-לחץ-תוך-עיניים)-הכבד, הכיליה/מערכת השתן, מערכת הדם (כגון קרישה-דג), הגדלת בלוטת הערמונית, עוויתות או אפילפסיה, סוכרת, במצבי פסיכוזות כתוצאה מדמנציה (שיטיון) בחולים קשישים או כל מצב רפואי חמור אחר.

אם אחד ממצבים אלה רלבנטי לגבייך, יש ליידע את הרופא לפני נטילת לפונקס.

עדכני את הרופא שלך אם סבלת בעבר משבץ.
רמות לפונקס בדם יכולות להיות מושפעות מהפסקת עישון, או כל שינוי במספר משקאות המכילים קפאין שהינך שותה ביים, עדכני את הרופא על שינויים בהרגליך.

יש ליידע את הרופא או הרוקח לפני שימוש בלפונקס אם הנד בהריון או חושבת שהנד בהריון. הרופא ידון איתך לגבי היתרונות והסיכונים האפשריים של השימוש בתרופה זו במהלך ההריון.

איך תשפיע התרופה על חיי היום יום שלך?

השימוש בתרופה זו עלול לגרום לנמנום, לפגום בעירנות, בעיקר במיוחד בתחילת הטיפול, לכן עליך להימנע מנהיגה או שימוש במכונית עד שתתרגל לתרופה והנמנום יעלם/תופעות השפעה יעלמו. בכל מקרה יש להקפיד על זהירות בנהיגה ברכב, בהפעלת מכונות מסוגנות ובכל פעילות המחייבת ערנות.

• תגובה עם אלכוהול: לפונקס עשוי להגביר השפעות של אלכוהול. אין לשתות אלכוהול במהלך נטילת לפונקס.

אין לשתות יינות או משקאות חריפים או כל משקה אלכוהולי בתקופת הטיפול עם התרופה.

• רמות הלפונקס בדם עשויות להיות מושפעות מהפסקת עישון או משינוי במספר המשקאות המכילים קפאין שהנך צורך/ת ביום. יש ליידע את הרופא על כל שינוי שכזה בהרגלך.

יש להודיע לרופא אם הנך מעשית/ת או צורך/ת קפה כבד, שינוי בצריכת הקפאין היומית או הפסקת עישון עשויים להשפיע על רמות התרופה בדם, ולכן יש להודיע לרופא על כל שינוי שכזה.

אזהרות:

...
• יש לערוך ספירת כדוריות דם לבנות מידי שבוע במשך 18 השבועות הראשונים לטיפול, ולאחר מכן לפחות אחת ל- 4 שבועות אחדים כל עוד המטופל מקבל לפונקס.
* יש לפנות לרופא המטפל מיד עם הופעת סימנים ראשונים של הצטננות, חולשה, שפעת, חום, או כאב גרון או כל זיהום אחר. לפונקס עלול להוריד את מספר כדוריות הדם הלבנות בדמך, לכן תעלה רגישותך לזיהום. יתכן שהרופא ישלח אותך לספירת כדוריות דם או כל בדיקה אחרת.

• יש להוועץ ברופא מיד בהופעת הסימן הראשון להתקררות, שפעת, חום, כאב גרון או כל זיהום אחר. לפונקס יכול להפחית את מספר התאים הלבנים בדם ולהוביל לרגישות גבוהה יותר לזיהום. יתכן שהרופא יבדוק את ספירת הדם שלך ובמידת הצורך ינקוט באמצעים נוספים.

...
* במידה והנך חשה/ה כי קצב הלב מהיר או לא סדיר גם כשהינך במצב מנוחה, יתכן בלינוי קוצר נשימה והתנפחות כפות הרגליים/רגליים, יש לפנות מיד לרופא המטפל.

• יש להוועץ ברופא מיד אם הנך חשה/ה דופק מהיר ולא סדיר הנמשך במצב מנוחה, יתכן שמלווה בקוצר נשימה והתנפחות כפות הרגליים או הרגליים. השפעות אלה עשויות להתרחש במיוחד בתחילת הטיפול ויתכן שיהיה על הרופא לנקוט באמצעים נוספים.

פנה/י לרופא אם תחושה/י דפיקות לב מהירות או שונות מהרגיל במצב מנוחה, יתכן והתופעה תלווה בקוצר נשימה ונפיחות בכף הרגל או הרגליים. השפעה זו תתכן בעיקר בתחילת הטיפול ויתכן שהרופא ישלח אותך לבדיקות נוספות.

השימוש בתרופה זו עלול לגרום לטשטוש הראייה.

• במהלך נטילת לפונקס, יתכן שתרגיש סחרחורת או עלפון, במיוחד בתחילת הטיפול וזאת עקב ירידה בלחץ הדם שלך.

התרופה עשויה להוריד את לחץ הדם, בעיקר בתחילת הטיפול, ולכן תתכן הרגשת סחרחורת או עלפון.

• אם לפונקס גורם לך לתחושת סחרחורת או עלפון, יש לנקוט בזהירות בקימה ממצב של שכיבה או ישיבה ולקום באיטיות כדי למנוע סחרחורת או עלפון.

• התקפי לב שעלולים להוביל למוות דווחו לגבי לפונקס.

• לפונקס עלול לגרום לישנוניות ולהשאר במיטה למשך זמן ממושך בשילוב עלייה במשקל העשויה להוביל לקרישי דם במטופלים מסוימים.

אם יש לך אחד מתסמינים אלה, יש ליידע את הרופא מיד.

...

הריון והנקה

יש לדווח לרופא מיד אם נכנסת להריון במהלך הטיפול בלפונקס. לתינוקות שנולדו לאמהות הנוטלות תרופות אנטיסיכוטיות במהלך השליש השלישי להריון יתכן סיכון מוגבר לפתח גפיים נוקשות, רעד, אי שקט, קישיון שרירים, ריפיון שרירים, נמנום, נשימה קצרה ורדודה והפרעות בהאכלה לאחר הלידה. במקרים מסוימים תסמינים אלה עוברים מעצמם, במקרים אחרים, תינוקות יזדקקו לתמיכת היחידה לטיפול נמרץ או לאשפוז.

יש לדווח לרופא או לרוקח אם הנך מיניקה. קלופזין, החומר הפעיל בלפונקס, עשוי לעבור לחלב האם ולהשפיע על התינוק. אין להיניק במהלך הטיפול בלפונקס.

Novartis Pharma Services AG
Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י
סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

נשים בגיל הפריור, אמצעי מניעה

לחלק מהנשים המטופלות בתרופות אנטי פסיכוטיות מסוימות אין מחזור וסת או שאינו סדיר. בקרב נשים, תתכן הופעת המחזור תתכן בעקבות המעבר שינוי מטיפול בתרופה אנטיפסיכוטית אחרת לטיפול בלפונקס. לפיכך בנסיבות אלו, יש להשתמש באמצעי מניעה אמין.

בתקופת הטיפול בתרופה זו יש לערוך ספירת דם.

בתקופת הטיפול בתרופה זו עליך להיות במעקב סדיר אצל הרופא על מנת לבדוק את התקדמות הטיפול.

תגובות בין תרופתיות:

אם הינך נוטלת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, כולל תרופות ללא מרשם, עליך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין תרופתיות. במיוחד, לגבי תרופות מהקבוצות הבאות: תרופות להרגעה, תרופות להרגעה, תרופות המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית (כגון: תרופות להרגעה, לשינה, פרקינסון, אפילפסיה), תרופות נגד קרישת דם, תרופות נגד דיכאון, תרופות להורדת לחץ דם, תרופות אנטי-כולינרגיות, תרופות נגד אלרגיה, אנטיביוטיקה, תרופות לטיפול בדיכאון, בפרוסים תרופות לטיפול בעייתיות או בכיבים של הבטן, ותרופות לזיהומים פטרייתיים או נגיפיים ויראלי. תרופות אלה עלולות להפריע לטיפול. תרופות בעלות פעילות מדכאת על מערכת הנשימה, ליתיום, צימטידין, פניטואין, אדרנלין ונגזרותיו, דיגוקסין.

...

לפונקס עלול להגביר השפעה מרכזית של אלכוהול, מעכבי MAO, מדכאי מערכת העצבים המרכזית, כגון: נרקוטיקה, אנטיהיסטמינים, בנודיזמינים, או תרופות פסיכורופיות אחרות. צריכת קפה ועישון סיגריות עשויים לשנות את השפעת התרופה.

תתכן השפעה בין לפונקס והתרופות הבאות: תרופות נוגדות דיכאון (ליתיום, מעכבי MAO), בנודיזמינים, נרקוטיקה, תרופות לטיפול באפילפסיה (כגון פניטואין), תרופות להורדת לחץ דם, תרופות למניעת נגד קרישת דם, אנטיהיסטמינים, תרופות אנטי כולינרגיות, תרופות לטיפול בפרקינסון, דיגוקסין, צימטידין, אדרנלין ונגזרותיו, תרופות בעלות פעילות מדכאת על מערכת הנשימה.

תופעות לוואי:

עליך לשלשן לעדכן בהקדם האפשרי מיד את הרופא שלך או את הרוקח אם אתה מרגישה בתסמינים תופעות לא צפויות במהלך השימוש בלפונקס, גם אם אינך חושבת שיש להם קשר לתרופה.

בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע תופעות לוואי כגון: נמנום, סחרחורת, דפיקות לב מואצות, עצירות, במקרה של החמרה בעצירות יש לדווח לרופא, עודף רוק, עליה במשקל, טשטוש ראייה קשיים בקריאה, הפרעות בתנועה ועוויתות, התנהגות כפייתית (המלווה בחזרות ובטקסיות), עליה או ירידה בלחץ דם, התעלפות, עייפות, הזעה מוגברת, בעיות בהטלת שתן, הקאה, בחילה, סדציה, כאב ראש, שינויים בא-ק-ג, פריקורדיטים ומיוקורדיטים, עליה באנזימי כבד, לויקוציטוזיס ואאזונופיליה.

תופעות לוואי המחייבות התייחסות מיוחדת:

תופעות לוואי מסוימות עשויות להיות חמורות ודורשות השגחה רפואית

תופעות לוואי שכיחות מאוד: עשויות להשפיע על יותר מ- 10 מכל 100 מטופלים

- דפיקות לב מואצות או דופק מהיר ולא סדירות שמתרחשות במהלך שנמשך במצב מנוחה, יתכן בליווי בקוצר נשימה ונפחיות של כפות הרגליים או בהרגליים ובצידיים

תופעות לוואי שכיחות: עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 100 מטופלים

- סימנים לזיהום מים, כגון: חום, צמרמורות חמורות, כאב גרון, כתמים לבנים על השפתיים או כיבים בחלל הפה. לפונקס יכול להפחית את מספר כדוריות הדם הלבנות בדם, מה שמוביל לחיוביל לרגישות גבוהה יותר לזיהומים
- פרוסטים
- רמה גבוהה של כדוריות דם לבנות מסוג מסוים, ספירת כדוריות דם לבנות מוגדלת
- איבוד הכרה, עילפון

תופעות לוואי לא שכיחות: עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 1,000 מטופלים

- חום, עייתות שרירים, תנודות בלחץ הדם, חוסר התמצאות, בלבול

Novartis Pharma Services AG

Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva

P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י

סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה

ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

תופעות לוואי נדירות: עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 10,000 מטופלים

- נפילה משמעותית בלחץ הדם
- כאב בחזה עקב דלקת של שריר הלב
- כאב בחזה עקב דלקת של קרום הלב
- קריש דם
- רמה נמוכה של תאי דם אדומים
- כניסת אוכל לריאה
- סימנים לזיהומים בדרכי הנשימה או דלקת ריאות, כגון: חום, שיעול, קשיי נשימה, אחרורים/צפופים בזמן הנשימה
- כאב בטן עקב דלקת של הבלב
- עור ועיניים צהובים, בחילה, הקאות, או איבוד תיאבון, שתן כהה, סימנים של הפרעה בכבד, דלקת כבד

תופעות לוואי נדירות מאוד: עשויות להשפיע על פחות ממטופל 1 מכל 10,000 מטופלים

- דימום או חבלות ספונטניים, סימנים אפשריים לרמת טסיות נמוכה בדם (תרומבוציטופניה)
- רמות גבוהות של טסיות בדם
- התמצאות לקויה/בלבול, בחילה/הקאה, השתנה מרובה, כאב בטן עם רמת סוכר גבוהה בדם
- כאב בחזה, דופק לא סדיר ואי ספיקת לב
- נשימה קצרה ושטוחה
- הרגשת בחילה, הקאה עם עצירות חמורה/ממושכת
- עור צהוב עקב דלקת כבד חמורה, כאב בטן
- דלקת הכליה
- זיקפה ממושכת
- מוות פתאומי בלתי מוסבר

תופעות לוואי בשכיחות לא ידועה: עשויות להתרחש אך שכיחותן לא ידועה

- הזעה רבה, כאב ראש, בחילה, הקאה ושלושול (תסמינים של תסמונת כולינרגית)
- התקף לב העלול לגרום למוות
- כאב מוחץ בחזה (סימנים לזרימת דם וחמצן בלתי מספקת לשריר הלב)
- אי ספיקה כיליתית

אם את/ה מרגישה/ה באחת מתופעות אלה, **פנה מיד יש לפנות לרופא מיד.**

עליה בחום בעיקר בתחילת הטיפול, חולשה מוגברת רעד, אקטיזיה, בלבול, חוסר מנוחה, קשיי בליעה, כאב בחזה, קרישי דם, הפרעות בתפקוד הלב, דלקת בלבול ובכבד, איבוד השליטה על שלפוחית השתן, נזקקות שרירים, לחץ דם נמוך- סחרחורת או אפילו פן במעבר משכיבה לישיבה, המשך טיפול ופנה לרופא מיד.

תופעות לוואי שכיחות מאוד

עשויות להשפיע על יותר מ- 10 מכל 100 מטופלים

- נמנום
- סחרחורת
- עצירות, יש לידע את הרופא אם העצירות מחמירה
- ייצור מוגבר של רוק

תופעות לוואי שכיחות

עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 100 מטופלים

- עלייה במשקל
- דיבור לא ברור
- תנועות חריגות, חוסר יכולת להתחיל תנועה, חוסר יכולת להשאר ללא תנועה, תחושה פנימית של חוסר מנוחה, גפיים נוקשות, ידיים רועדות
- רעידות

Novartis Pharma Services AG
Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י
סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

- קישיון שרירים
- כאב ראש
- ראייה מטושטשת, קשיים בקריאה
- שינויים במכשיר א.ק.ג. לב
- סחרחורת בעת עמידה עקב ירידה בלחץ הדם
- עלייה בלחץ הדם
- בחילה, הקאה, יובש בפה
- עלייה ברמת אנזימי כבד
- בעיות בהשתנה או באצירת שתן
- חום
- עייפות

תופעות לוואי לא שכיחות

עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 1,000 מטופלים

- גמגום בדיבור

תופעות לוואי נדירות

עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 10,000 מטופלים

- תחושת צימאון מופרז-יתר, יובש בפה-נהטלת כמויות שתן רבות מוגברת, כל-אל-עלולים להיות סימנים לעליית רמות הסוכר גבוהות בדם (סוכרת). אם הינך חש/ה באחד מהם, יש ליידע את הרופא בהקדם האפשרי בסימנים אלו פנה/י מייד לרופא, זאת מכיוון שלפונקס עלול לגרום לסוכרת או להחמירה את מצבה.
- בלבול
- דופק לא סדיר
- קשיים בבליעה

תופעות לוואי נדירות מאוד

עשויות להשפיע על פחות ממטופל 1 מכל 10,000 מטופלים

- כולסטרול גבוה
- חומצות שומן גבוהות בדם
- תנועות לא רצוניות חסרות תכלית כגון העוויה, מצמוץ שפתיים, מצמוץ עיניים מהיר
- מחשבות כפייתיות והתנהגות חוזרת כפייתית
- נפיחות של הבלוטות בלחיים
- תגובות עוריות
- עלייה באנזימי השריר

תופעות לוואי אחרות שעשויות להתרחש אך שכיחותן לא ידועה

- שינויים במכונת גלי מוח (אלקטרואנצפלוגרם/EEG)
- שלשול
- אי נוחות בבטן, צרבת, אי נוחות בבטן לאחר ארוחה
- חולשת שרירים
- עוויתות שרירים
- כאב שרירים
- גודש באף

יש ליידע את הרופא אם אחת מתופעות אלה משפיעה עליך באופן חמור. בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להתייעץ עם ייש ליידע את הרופא או הרוקח מיד.

מינון מקובל:

מינון לפי הוראת הרופא בלבד.
אין לעבור על המנה המומלצת.
המינון יותאם לכל חולה באופן אישי.

Novartis Pharma Services AG
Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י
סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

טיפול:

קשישים (גיל 60 ומעלה)

יתכן שהרופא יתאים לך את הטיפול אם הנך בן 60 ומעלה.
טיפול במבוגרים - הרופא יתאים לך טיפול אם הינך בן 65 ומעלה.
יש לעדכן את הרופא או הרוקח אם הינך סובל מדמנציה (שיטיון).

טיפול בילדים ומתבגרים:

הטיפול בילדים עד גיל 16 אינו מומלץ, עקב מחסור בנתונים.

ישנן תרופות אנטיפסיכוטיות שגורמות לנשים המטופלות בהן לאי סדירות במחזור הוסת, יתכן שלאחר שינוי בטיפול ומועבר לטיפול בלפונקס המחזור החודשי יחזור להיות סדיר. בנסיבות אלו עליך להשתמש באמצעים נגד הריון.

המשך טיפול:

עם השגת הטיפול המקסימלי, ישנם חולים שיכולים להישאר על מינון נמוך יותר. במקרים אלו מומלצת הפחתה הדרגתית.
אם המינון היומי הוא עד 200 מ"ג ליום, ניתן לקחתו פעם ביממה - בערב.

מינון בהתחלה מחודשת בטיפול בלפונקס:

כאשר חלפו יותר מיומיים מזמן ההפסקה, יש להתחיל עם 12.5 מ"ג פעם או פעמיים ביום הראשון.
אם הטיפול נסבל היטב, ההעלאה ההדרגתית במינון יכולה להיות מהירה יותר מאשר בפעם הראשונה.
בחולה אשר סבל מבעיות במערכת הנשימה והלב, החזרה לטיפול חייבת להיעשות בזהירות מירבית.

מועבר מטיפול בתרופות אנטיפסיכוטיות אחרות לטיפול בלפונקס:

בדרך כלל מומלץ לא להשתמש בלפונקס במקביל לתרופות אנטיפסיכוטיות אחרות.
כאשר מתוכנן להתחיל טיפול בלפונקס, יש להפחית מינון או להפסיק בהדרגה את התרופה האנטיפסיכוטית האחרת.
הרופא יחליט אם יש צורך בהפסקת הטיפול האנטיפסיכוטי האחר, לפני התחלת הטיפול בלפונקס.

תרופה זו אינה מיועדת בדרך כלל לילדים ולתינוקות
יש להשתמש בתרופה זו בזמנים קצובים כפי שנקבע על ידי הרופא המטפל.

אופן השימוש מינון:

נטילת לפונקס באותו זמן בכל יום תסייע לזכור מתי יש ליטול את התרופה.
מתן לפונקס דרך הפה.

טבוליות עם קו חצייה ניתן לחלק לחצאים שווים.
אין ללעוס! יש לבלוע את התרופה עם מעט מים.

כיצד תוכלו/י לסייע להצלחת הטיפול?

עלך נש להשלים את הטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק את הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם רופא.
אם שכחת ליטול תרופה מנה בזמן הקצוב, יש ליטול מנה מיד כשזכרת, אך אם הגיע הזמן ליטול את המנה הבאה או יש לדלג על המנה במידה ונותרו פחות מ- 4 שעות לפני המנה הבאה, יש לדלג על המנה שנשכחה וליטול את המנה הבאה יש לקחת בזמן הנכון, ברגיל. בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד כדי לפצות על המנה שנשכחה!

אם לא לקחת את התרופה נטלת לפונקס למשך יותר מיומיים, אין להתחיל מחדש בנטילת התרופה, פנה מיד ויש לפנות לרופא בהקדם.

הפסקת הטיפול:

סיכון לתופעות גמילה

אין להפסיק את השימוש בלפונקס בפתאומיות נטילת התרופה ללא התייעצות עם הרופא.
כאשר הפסקת הטיפול מתוכננת, מומלץ להפחית אם יש להפסיק את הטיפול מסיבה כלשהי, הרופא יפחית את המינון באופן הדרגתי, במשך תקופה של שבוע עד שבועיים כדי להמנע מתופעות לוואי. הפסקה פתאומית של הטיפול בלפונקס או הפחתה מהירה של המינון עלולים לגרום לתופעות לוואי, לפיכך, חשוב שהמטופל ומשפחתו או המטפלים בו יוכלו לזהות את סימני הגמילה מלפונקס.

אם נחוצה הפסקה פתאומית של הטיפול בלפונקס, יתכנו תסמינים פסיכויטניים ותסמיני גמילה כגון הזעה רבה, כאב ראש, בחילה, הקאה ושלשול.
יש לדווח לרופא מיד אם יש לך אחד מסמנים אלה. בעקבות סימנים אלה ייתכנו תופעות לוואי חמורות יותר ללא טיפול מיידי.
בהפסקה מיידיית יש לעקוב אחר מצבו הפסיכיאטרי של החולה.

מנע/י הרעלה!

...
אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה/י מיד לחדר מיון של בית-חולים, והבא/י אריזת התרופה אתך, יתכן שיהיה צורך בהשגחה רפואית.

אחסנה:

יש להרחיק את התרופה מהישג ידם ומתחום ראייתם של ילדים.
יש לאחסן את התרופה מתחת ל- 30°C ובאריזה המקורית.
גם לפי תנאי האריזה/האחסנה המומלצים, תרופות נשמרות לתקופה מוגבלת בלבד. נא לשים לב לתאריך התפוגה של התכשיר! בכל מקרה של ספק, עליך להיוועץ ברוקח/רפא שסיפק לך את התרופה.
אין להשתמש בתרופה אם סופקה לך באריזה פגומה או עם סימני חבלה.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

מגר' נעמה אור
רוקחת ממונה

Novartis Pharma Services AG
Israeli Branch

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel
Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י
סניף ישראל

רח' שחם 36, רמת סיב, פתח-תקוה
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250
טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331