

LEPONEX<sup>®</sup>

25 mg en 100 mg tabletten

(clozapine)

## **Samenvatting van de Productkenmerken**

Uitgiftedatum: 27 april 2010 (UK/H/0583/001-002/IB/033G)

Aantal pagina's: 19

## 1. Naam van het geneesmiddel

Leponex 25 mg tabletten

Leponex 100 mg tabletten

**Leponex kan agranulocytose veroorzaken. Het gebruik ervan moet worden beperkt tot patiënten:**

- met schizofrenie die niet reageren op of intolerant zijn voor behandeling met antipsychotica, of met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1),
- die een initieel normaal leukocytenpatroon hebben (aantal witte bloedcellen  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ), en een absoluut neutrofielenaantal (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )), en
- bij wie regelmatig het leukocytenaantal en het ANC als volgt kunnen worden bepaald: wekelijks tijdens de eerste 18 weken van de behandeling en daarna ten minste iedere 4 weken gedurende de behandeling. Controle moet doorgaan gedurende de behandeling en tot 4 weken na volledig stopzetten van de behandeling met Leponex.

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen. Bij elk bezoek moet een patiënt die Leponex krijgt eraan worden herinnerd om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als een infectie van welke aard dan ook zich begint te ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of keelpijn en aan andere tekenen van infectie, welke op neutropenie kunnen duiden.

Leponex moet worden afgeleverd onder strikt medisch toezicht in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

### Myocarditis

Clozapine wordt geassocieerd met een verhoogd risico op myocarditis die, in zeldzame gevallen, fataal was. Het verhoogde risico op myocarditis is het grootst in de eerste 2 maanden van de behandeling. Fatale gevallen van cardiomyopathie zijn ook zelden gemeld.

Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die aanhoudende tachycardie tijdens rust hebben, met name in de eerste 2 maanden van de behandeling, en/of palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe) of symptomen die myocardinfarct voorwenden.

Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de Leponex-behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog.

Patiënten die clozapine-geïnduceerde myocarditis of cardiomyopathie hebben, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

## 2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke tablet bevat 25 mg of 100 mg clozapine.

Hulpstoffen: bevat per 25 mg tablet 48,0 mg lactosemonohydraat.

bevat per 100 mg tablet 192,0 mg lactosemonohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. Farmaceutische vorm

Tablet.

#### 25 mg tablet:

Gele, ronde, platte tablet met een schuine rand. De inscriptie "L/O" met een breukgleuf aan de ene zijde en de inscriptie "SANDOZ" in het rond aan de andere zijde. De tablet kan gedeeld worden in twee gelijke helften.

#### 100 mg tablet:

Gele, ronde, platte tablet met een schuine rand. De inscriptie "Z/A" met een breukgleuf aan de ene zijde en de inscriptie "SANDOZ" aan de andere zijde. De tablet kan gedeeld worden in twee gelijke helften.

### 4. Klinische gegevens

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Leponex is geïndiceerd bij therapieresistente schizofreniepatiënten en bij schizofreniepatiënten die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica, waaronder atypische antipsychotica.

Resistentie op een behandeling wordt gedefinieerd als een gebrek aan bevredigende klinische verbetering ondanks het gebruik van adequate doseringen van ten minste twee verschillende antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum, voorgeschreven gedurende een adequate duur.

Leponex is tevens geïndiceerd voor psychotische aandoeningen die optreden tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaardtherapie heeft gefaald.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet individueel worden aangepast. Elke patiënt moet de laagste effectieve dosering gebruiken.

Het starten van Leponex-behandeling moet worden beperkt tot die patiënten met een leukocytenaantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en een ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) binnen de gestandaardiseerde normaalwaarden.

Dosisaanpassing is geïndiceerd bij patiënten die tevens geneesmiddelen krijgen die farmacodynamische en farmacokinetische interacties met Leponex aangaan, zoals benzodiazepines of selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

De volgende doseringen worden aanbevolen:

#### Therapieresistente schizofreniepatiënten

##### Start van de behandeling

Een- of tweemaal 12,5 mg op de eerste dag, gevolgd door een- of tweemaal 25 mg op de tweede dag. Als dit goed verdragen wordt, kan de dagelijkse dosis langzaam worden verhoogd met stappen van 25 tot 50 mg om een dosering van maximaal 300 mg/dag te bereiken binnen 2 tot 3 weken. Daarna kan zo nodig de dagelijkse dosis verder worden verhoogd met stappen van 50 tot 100 mg tweemaal per week of, bij voorkeur, eenmaal per week.

##### Gebruik door ouderen

Het wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een bijzonder lage dosering (eenmaal 12,5 mg op de eerste dag), met vervolgens dosisverhogingen in stappen van niet meer dan 25 mg/dag.

**Gebruik door kinderen en adolescenten**

Leponex wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen of adolescenten jonger dan 16 jaar in verband met een gebrek aan veiligheids- en werkzaamheidsgegevens. Het mag daarom niet worden gebruikt bij deze groep totdat aanvullende gegevens beschikbaar zijn.

**Therapeutisch dosisbereik**

Bij de meeste patiënten kan een antipsychotisch effect worden verwacht met 200 tot 450 mg/dag, gegeven in verdeelde doses. De totale dagdosis kan worden verdeeld in ongelijke porties, met de grootste dosis rond bedtijd. Voor de onderhoudsdosis, zie hieronder.

**Maximale dosis**

Om een volledig therapeutisch effect te krijgen, kan een klein aantal patiënten een hogere dosering nodig hebben, waarbij voorzichtige verhogingen (d.w.z. niet groter dan 100 mg) toegestaan zijn tot 900 mg/dag. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van toegenomen bijwerkingen (met name toevallen) bij een dosering groter dan 450 mg/dag.

**Onderhoudsdosis**

Na het bereiken van het maximale therapeutische effect kunnen vele patiënten op lagere doseringen worden ingesteld. Daarom wordt een voorzichtige neerwaartse titratie aanbevolen. Behandeling moet worden voortgezet gedurende ten minste 6 maanden. Als de dagdosering niet meer dan 200 mg bedraagt, kan worden volstaan met één toediening per dag, 's avonds.

**Beëindigen van de behandeling**

In het geval van geplande beëindiging van de Leponex-behandeling wordt een geleidelijke dosisvermindering over een periode van 1 tot 2 weken aanbevolen. Als abrupt stopzetten noodzakelijk is, moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd voor het optreden van ontwenningssverschijnselen (zie rubriek 4.4).

**Herstarten van de behandeling**

Bij patiënten die de laatste dosis Leponex meer dan 2 dagen geleden hebben gekregen, moet de behandeling opnieuw worden gestart met een- of tweemaal 12,5 mg op de eerste dag. Als deze dosis goed verdragen wordt, is het mogelijk om de dosis sneller te titreren naar het therapeutische bereik dan wordt aanbevolen voor initiële behandeling. Echter, bij elke patiënt die eerder een ademhalings- of hartstilstand heeft ondervonden tijdens de initiële dosering (zie rubriek 4.4), maar die met succes werd getitreerd naar een therapeutische dosis, moet hertitreren met extreme voorzichtigheid gebeuren.

**Overschakeling van een andere antipsychotische behandeling naar Leponex**

In het algemeen wordt aanbevolen om Leponex niet te gebruiken in combinatie met andere antipsychotica. Als behandeling met Leponex moet worden gestart bij een patiënt die wordt behandeld met een oraal antipsychoticum, wordt aanbevolen om het andere antipsychoticum eerst stop te zetten door de dosering af te bouwen.

**Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaardtherapie heeft gefaald**

De startdosis mag niet hoger zijn dan 12,5 mg/dag, 's avonds toegediend. Vervolgens moet de dosis worden verhoogd met stappen van 12,5 mg, met een maximum van twee stappen per week tot een maximum van 50 mg, een dosering die niet eerder kan worden bereikt dan aan het einde van de tweede week. De totale dagdosering wordt bij voorkeur gegeven als een eenmalige dosis, 's avonds.

De gemiddelde effectieve dosis bedraagt meestal 25 tot 37,5 mg/dag. In het geval de behandeling met een dosis van 50 mg gedurende ten minste één week geen bevredigende therapeutische respons geeft, mag de dosering voorzichtig worden verhoogd met stappen van 12,5 mg/week.

De dosering van 50 mg/dag mag alleen worden overschreden in uitzonderlijke gevallen en de maximale dosering van 100 mg/dag mag nooit worden overschreden.

Dosisverhogingen moeten worden beperkt of uitgesteld als orthostatische hypotensie, excessieve sedatie of verwardheid optreedt. De bloeddruk moet worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van de behandeling.

Wanneer er een complete remissie is van de psychotische symptomen gedurende ten minste 2 weken, is een verhoging van de anti-Parkinson-medicatie mogelijk, indien geïndiceerd op basis van de motorische status. Als deze benadering leidt tot terugkeer van psychotische symptomen, mag de Leponex-dosering worden verhoogd met stappen van 12,5 mg/week tot een maximum van 100 mg/dag, gegeven in één of twee doses (zie hierboven).

Het beëindigen van de behandeling: een geleidelijke dosisvermindering in stappen van 12,5 mg over een periode ten minste één week (bij voorkeur twee) wordt aanbevolen.

De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in het geval van neutropenie of agranulocytose (zie rubriek 4.4). In dit geval is zorgvuldige psychiatrische controle van de patiënt van belang, aangezien symptomen snel kunnen terugkeren.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.
- Patiënten die niet in staat zijn om regelmatig bloedonderzoek te ondergaan.
- Voorgeschiedenis van toxische of idiosyncratische granulocytopenie/agranulocytose (met uitzondering van granulocytopenie/agranulocytose als gevolg van eerdere chemotherapie).
- Voorgeschiedenis van Leponex-geïnduceerde agranulocytose.
- Gestoorde beenmergfunctie.
- Ongecontroleerde epilepsie.
- Alcohol en andere toxische psychosen, geneesmiddelenintoxicatie, comateuze toestanden.
- Circulatoire collaps en/of depressie van het centraal zenuwstelsel ongeacht de oorzaak.
- Ernstige nier- of hartaandoeningen (bijv. myocarditis).
- Actieve leverziekte gepaard gaande met misselijkheid, anorexia of geelzucht; progressieve leverziekte, leverfalen.
- Paralytische ileus.
- Leponex-behandeling mag niet tegelijk worden gestart met middelen waarvan bekend is dat ze agranulocytose kunnen veroorzaken; gelijktijdig gebruik met depot-antipsychotica moet worden afgeraden.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leponex kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en het sterftecijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van de bepaling van leukocytenaantal en ANC. De volgende voorzorgsmaatregelen zijn daarom verplicht en moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

Vanwege de risico's van Leponex is het gebruik ervan beperkt tot patiënten bij wie behandeling is geïndiceerd zoals uiteengezet in rubriek 4.1 en:

- die in het begin normale leukocytenwaarden hebben (leukocytenaantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) en ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )), en
- bij wie regelmatig bepaling van het leukocytenaantal en ANC kan worden uitgevoerd, wekelijks in de eerste 18 weken en vervolgens ten minste eens in de 4 weken. Controle moet worden voortgezet gedurende de behandeling en tot 4 weken na het volledig stopzetten van de behandeling met Leponex.

Voordat behandeling met clozapine wordt gestart, moeten patiënten eerst een bloedonderzoek (zie "agranulocytose") en een lichamelijk onderzoek ondergaan en moet de voorgeschiedenis worden bepaald. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte of abnormale bevindingen m.b.t. het hart bij lichamelijk onderzoek, moeten worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken die een ECG kunnen omvatten, en de patiënt mag enkel behandeld worden indien de verwachte

voordelen duidelijk opwegen tegenover de risico's (zie rubriek 4.3). De behandelend arts moet het uitvoeren van een ECG vóór de behandeling in overweging nemen.

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten artsen zich, naar hun beste weten, ervan verzekeren dat de patiënt niet eerder hematologische bijwerkingen heeft gehad door clozapine, waardoor het stopzetten ervan noodzakelijk was. Recepten mogen niet worden afgegeven voor periodes die langer zijn dan de tijd tussen twee bloedbeeldbepalingen.

Op elk moment van de Leponex-behandeling is onmiddellijk stopzetten van Leponex vereist als het leukocytenaantal lager is dan  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) of als het ANC lager is dan  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ). Patiënten bij wie de behandeling met Leponex is stopgezet vanwege een deficiënt leukocytenaantal of ANC, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan Leponex.

Bij elk bezoek moet een patiënt die Leponex krijgt eraan worden herinnerd om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als er zich een infectie ontwikkelt. Bijzondere nadruk moet worden gelegd op griepachtige klachten zoals koorts of een zere keel en andere tekenen van infectie, die kunnen duiden op neutropenie. Patiënten en hun verzorgers moeten worden geïnformeerd dat er onmiddellijk een bloedbeeldbepaling moet worden uitgevoerd, in het geval één of meerdere van deze symptomen optreden. Voorschrijvende artsen worden aangeraden om van alle patiënten de resultaten van het bloedonderzoek bij te houden en om stappen te ondernemen die noodzakelijk zijn om te voorkomen dat deze patiënten in de toekomst per ongeluk opnieuw worden blootgesteld.

Patiënten met een geschiedenis van primaire beenmergaandoeningen kunnen alleen worden behandeld als het voordeel opweegt tegen het risico. Zij moeten zorgvuldig worden onderzocht door een hematoloog voordat zij beginnen met Leponex.

Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een laag leukocytenaantal vanwege benigne etnische neutropenie; behandeling met Leponex kan uitsluitend worden gestart met goedkeuring van een hematoloog.

### **Controle van leukocytenaantal en ANC**

Leukocytenaantal en differentie moeten 10 dagen voor het starten van de Leponex-behandeling worden bepaald om er zeker van te zijn dat alleen patiënten met een normaal leukocytenaantal en ANC (leukocytenaantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) Leponex zullen krijgen. Na de start van de Leponex-behandeling moeten leukocytenaantal en ANC wekelijks worden gecontroleerd in de eerste 18 weken, en daarna ten minste eens per 4 weken.

Controle moet voortgezet worden gedurende de behandeling en voor 4 weken na geheel stopzetten van de behandeling met Leponex of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie hieronder "Laag leukocytenaantal/ANC"). Bij elk bezoek moet de patiënt eraan herinnerd worden om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als een infectie, koorts, een zere keel, of andere griepachtige verschijnselen zich openbaren. Leukocytenaantal en differentie moeten onmiddellijk worden bepaald als een symptoom of teken van infectie optreedt.

### **Laag leukocytenaantal/ANC**

Als tijdens de Leponex-behandeling het leukocytenaantal daalt tot waarden tussen  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) of als het ANC daalt tot waarden tussen  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) en  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), dan moet hematologische controle ten minste tweemaal per week worden uitgevoerd totdat het leukocytenaantal en het ANC van de patiënt zijn gestabiliseerd binnen de range van  $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) resp.  $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), of hoger.

Onmiddellijk stopzetten van de Leponex-behandeling is verplicht als het leukocytenaantal lager is dan  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) of als het ANC lager is dan  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) tijdens de Leponex-behandeling. Leukocytenaantal en differentie moeten dan dagelijks worden bepaald en patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op griepachtige symptomen of andere symptomen die kunnen duiden op een infectie. Het wordt aangeraden om de hematologische waarden te bevestigen

met twee bepalingen op twee achtereenvolgende dagen. De behandeling met Leponex moet echter worden stopgezet na de eerste bloedbepaling.

Na stopzetten van de Leponex-behandeling is hematologische controle vereist totdat hematologisch herstel is opgetreden.

Tabel 1

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
Leukocytenaantal/mm <sup>3</sup> (/l)	ANC/mm <sup>3</sup> (/l)	
≥ 3500 (≥ 3,5x10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥ 2,0x10 <sup>9</sup> )	Voortzetten van Leponex-behandeling.
3000-3500 (3,0x10 <sup>9</sup> -(3,5x10 <sup>9</sup> ))	1500-2000 (1,5x10 <sup>9</sup> -2,0x10 <sup>9</sup> )	Voortzetten van Leponex-behandeling, tweemaal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen.
< 3000 (< 3,0x10 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1,5x10 <sup>9</sup> )	Leponex-behandeling onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische abnormaliteit is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

**Als de Leponex-behandeling is stopgezet en er een verdere daling optreedt in het leukocytenaantal tot onder 2000/mm<sup>3</sup> (2,0x10<sup>9</sup>/l) of het ANC tot onder 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l) daalt, dan moet de behandeling van deze toestand worden begeleid door een ervaren hematoloog.**

#### **Stopzetten van de behandeling vanwege hematologische redenen**

Patiënten bij wie de behandeling met Leponex is stopgezet vanwege een deficiënt leukocytenaantal of ANC (zie hierboven) mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan Leponex.

Voorschrijvers worden aangeraden om alle bloedresultaten van de patiënten bij te houden en om noodzakelijke stappen te ondernemen om te voorkomen dat de patiënt in de toekomst per ongeluk opnieuw wordt blootgesteld.

#### **Stopzetten van de behandeling vanwege andere redenen**

Patiënten die Leponex langer dan 18 weken hebben gekregen en bij wie de behandeling is onderbroken voor meer dan 3 dagen maar minder dan 4 weken, moeten het leukocytenaantal en ANC wekelijks laten controleren voor nog eens 6 weken. Als er geen hematologische afwijkingen optreden, kan de controle met tussenpozen van niet meer dan 4 weken worden hervat. Als de Leponex-behandeling 4 weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en moet de dosis opnieuw getitreerd worden (zie rubriek 4.2).

#### **Andere voorzorgsmaatregelen**

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met de zeldzame aangeboren aandoeningen galactosemie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptiesyndroom dienen dit geneesmiddel niet in te nemen.

In het geval van **eosinofilie** wordt stopzetten van de Leponex-behandeling aanbevolen als het eosinofiënaantal stijgt boven 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l); behandeling mag pas opnieuw worden gestart nadat het eosinofiënaantal is gedaald onder 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l).

In het geval van **trombocytopenie** wordt aanbevolen om de Leponex-behandeling stop te zetten als het trombocytenaantal daalt onder 50.000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

**Orthostatische hypotensie**, met of zonder syncope, kan optreden tijdens Leponex-behandeling. In zeldzame gevallen kan een collaps ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Zulke gevallen treden waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik van een benzodiazepine of een ander psychotropisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5) en tijdens initiële titratie gepaard gaande met snelle dosisverhogingen. In zeer zeldzame gevallen kunnen deze zelfs na de eerste dosis optreden. Daarom hebben patiënten die beginnen met Leponex-behandeling streng medisch toezicht nodig. Controle van de bloeddruk in staande en liggende positie is noodzakelijk tijdens de eerste weken van behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Analyse van veiligheidsgegevens wijst erop dat het gebruik van Leponex is geassocieerd met een verhoogd risico op **myocarditis**, met name tijdens, maar niet beperkt tot, de eerste twee maanden van de behandeling. Sommige gevallen van myocarditis hadden een fatale afloop. **Pericarditis/pericardiale effusie** en **cardiomyopathie** zijn eveneens gemeld in associatie met het gebruik van Leponex; onder deze meldingen waren eveneens fatale gevallen. Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die aanhoudende tachycardie tijdens rust hebben, met name in de eerste twee maanden van de behandeling, en/of palpataties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die myocardinfarct voorwenden. Andere symptomen die aanwezig kunnen zijn in aanvulling op de bovengenoemde zijn griepachtige symptomen. Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de Leponex-behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog.

Patiënten met clozapine-geïnduceerde myocarditis of cardiomyopathie mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan Leponex.

Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie moeten zorgvuldig worden geobserveerd tijdens Leponex-behandeling, aangezien dosisgerelateerde convulsies zijn gemeld. In zulke gevallen moet de dosering worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en indien nodig moet behandeling met een anticonvulsivum worden gestart.

Leponex mag worden toegediend aan patiënten met stabiele pre-existerende leveraandoeningen, maar leverfunctietesten moeten regelmatig worden uitgevoerd. Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd bij patiënten bij wie symptomen van mogelijke **leverdysfunctie**, zoals misselijkheid, braken en/of anorexia, zich ontwikkelen tijdens Leponex-behandeling. Als de verhoging van de waarden klinisch relevant is (meer dan 3x de ULN) of als symptomen van geelzucht optreden, moet de behandeling met Leponex worden stopgezet. Het mag alleen worden hervat (zie "Herstarten van de behandeling" onder rubriek 4.2) als de resultaten van de leverfunctietesten normaal zijn. In zulke gevallen moet de leverfunctie nauwkeurig worden gecontroleerd na herintroductie van Leponex.

Leponex heeft een anticholinerge werking, die bijwerkingen over het gehele lichaam kan veroorzaken. Zorgvuldige controle is geïndiceerd in de aanwezigheid van **prostaatvergroting** en **nauwehoekglaucoom**. Waarschijnlijk is het toe te schrijven aan de anticholinerge eigenschappen dat Leponex wordt geassocieerd met verschillende gradaties van **remming van de darmperistaltiek**, variërend van **constipatie** tot **intestinale obstructie**, **fecale impactie** en **paralytische ileus** (zie rubriek 4.8). In zeldzame gevallen hadden deze gevallen een fatale afloop. Speciale aandacht is nodig bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze constipatie veroorzaken (met name die met anticholinerge eigenschappen zoals sommige antipsychotica, antidepressiva en anti-Parkinson middelen), patiënten met een voorgeschiedenis van colonaandoeningen of een voorgeschiedenis van chirurgie van de onderbuik, aangezien deze de situatie kunnen verergeren. Het is van belang dat constipatie wordt herkend en actief wordt behandeld.

Tijdens de Leponex-behandeling kunnen bij patiënten voorbijgaande **temperatuurverhogingen** boven 38°C optreden, met de hoogste incidentie binnen de eerste 3 weken van de behandeling. Deze koorts is in het algemeen benigne. Soms kan het gepaard gaan met een toename of afname van het leukocytenaantal. Patiënten met koorts moeten zorgvuldig worden onderzocht om de mogelijkheid van een onderliggende infectie of de ontwikkeling van agranulocytose uit te sluiten. Bij aanwezigheid van hoge koorts moet de mogelijkheid van een **maligne neurolepticasyndroom** (MNS) worden overwogen.

Gestoorte glucosetolerantie en/of ontwikkeling van exacerbatie van diabetes mellitus is zelden gemeld tijdens behandeling met clozapine. Een mechanisme voor deze mogelijke relatie is nog niet vastgesteld. Gevallen van ernstige hyperglykemie met ketoacidose of hyperosmolair coma zijn zeer zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hyperglykemie, sommige gevallen hadden een fatale afloop. Wanneer follow-upgegevens beschikbaar waren, resulteerde stopzetten van clozapine meestal in verbetering van de gestoorde glucosetolerantie, en trad weer op bij het opnieuw

instellen van clozapine. Het stopzetten van clozapine moet worden overwogen bij patiënten bij wie actieve medische behandeling van hyperglykemie heeft gefaald.

Aangezien Leponex in verband kan worden gebracht met **trombo-embolie**, moet immobilisatie van de patiënt worden vermeden.

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld met antipsychotica. Aangezien patiënten, die behandeld worden met antipsychotica, vaak niet-erfelijke risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE vastgesteld te worden vóór en tijdens behandeling met Leponex en voorzorgsmaatregelen genomen te worden.

Geleidelijk beëindiging van de clozapine-behandeling wordt aangeraden aangezien acute ontweningsverschijnselen zijn gemeld bij het abrupt stopzetten van de behandeling. Als abrupt stopzetten noodzakelijk is (bijv. vanwege leukopenie), moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd voor het opnieuw optreden van psychotische symptomen en symptomen die gerelateerd zijn aan cholinerge rebound, zoals overmatig zweten, hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree.

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies bij de dementiepopulatie met enkele atypische antipsychotica werd ongeveer een 3-voudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme voor dit toegenomen risico is niet bekend. Een toegenomen risico met andere antipsychotica of bij andere patiëntenpopulaties kan niet worden uitgesloten. Clozapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Evenals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of een familiegeschiedenis van QT-verlenging.

Evenals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer clozapine gelijktijdig wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen.

#### **Gebruik door ouderen**

Het wordt aangeraden om de behandeling bij ouderen te starten met een lagere dosering (zie rubriek 4.2).

Orthostatische hypotensie kan optreden met Leponex-behandeling en er zijn meldingen van tachycardie, die kan aanhouden. Oudere patiënten, met name die met een gecompromiteerde cardiovasculaire functie, kunnen gevoeliger zijn voor deze effecten.

Oudere patiënten kunnen ook bijzonder gevoelig zijn voor de anticholinerge effecten van Leponex, zoals urineretentie en constipatie.

#### **Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie**

Gegevens van twee grote observationele studies toonden aan dat ouderen met dementie, die behandeld worden met antipsychotica, een klein toegenomen risico hebben op overlijden in vergelijking met hen, die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om een overtuigende schatting te maken van de precieze omvang van het risico en de oorzaak van het toegenomen risico is niet bekend.

Leponex is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Contra-indicatie van gelijktijdig gebruik**

Middelen waarvan bekend is dat ze in belangrijke mate de beenmergfunctie kunnen onderdrukken mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Leponex (zie rubriek 4.3).

Langwerkende depot-antipsychotica (die een myelosuppressieve werking hebben) mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Leponex, aangezien deze niet snel uit het lichaam verwijderd kunnen worden in situaties waar dat nodig kan zijn, bijv. neutropenie (zie rubriek 4.3).

Alcohol mag niet gelijktijdig met Leponex worden gebruikt vanwege het mogelijk versterkend effect op sedatie.

**Voorzorgen inclusief dosisaanpassing**

Leponex kan de centrale effecten van CZS-depressiva zoals narcotica, antihistaminica en benzodiazepines versterken. Bijzondere aandacht is nodig wanneer Leponex-behandeling is gestart bij patiënten die een benzodiazepine of een ander psychotropicum krijgen. Deze patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op een circulatoire collaps, die in zeldzame gevallen ernstig kan zijn en kan leiden tot een hart- en/of ademhalingsstilstand. Het is niet duidelijk of hart- of ademhalingscollaps kan worden vermeden door aanpassing van de dosering.

Vanwege de mogelijk additieve effecten is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van middelen met anticholinerge, hypotensieve effecten of die de ademhaling kunnen onderdrukken.

Vanwege de anti-alfa-adrenerge eigenschappen kan Leponex het bloeddrukverhogende effect van noradrenaline of andere middelen met voornamelijk alfa-adrenerge werking verlagen en het drukverhogende effect van adrenaline omkeren.

Gelijktijdig gebruik van middelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van sommige cytochroom P450-isozyemen remmen, kunnen de concentraties van clozapine verhogen. Het kan dan nodig zijn om de clozapine-dosis te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Dit is belangrijker voor CYP 1A2-inhibitoren zoals cafeïne (zie verder) en de selectieve serotonineheropnameremmer fluvoxamine. Sommige van de andere serotonineheropnameremmers zoals fluoxetine, paroxetine en, in mindere mate, sertraline zijn CYP 2D6-inhibitoren en, als gevolg daarvan, zijn ingrijpende farmacokinetische interacties met clozapine minder waarschijnlijk. Eveneens zijn farmacokinetische interacties met CYP 3A4-inhibitoren zoals azol-antimycotica, cimetidine, erythromycine en protease-inhibitoren onwaarschijnlijk, hoewel er enkele werden gerapporteerd. Omdat de plasmaconcentratie van clozapine wordt verhoogd door cafeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een 5-daagse cafeïnevrije periode, kunnen wijzigingen in de clozapine-dosering nodig zijn als de gewoonte van het cafeïne drinken verandert. In geval van abrupt stoppen met roken kan de plasmaconcentratie van clozapine toenemen, hetgeen kan leiden tot een toename in bijwerkingen.

Er zijn gevallen gemeld van interactie tussen citalopram en clozapine, waardoor het risico op bijwerkingen gerelateerd aan clozapine kan toenemen. De aard van deze interactie is niet volledig opgehelderd.

Gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450-enzymen kunnen induceren, kunnen de plasmaconcentraties van clozapine verlagen, hetgeen leidt tot een verminderde effectiviteit. Middelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van cytochroom P450-enzymen kunnen induceren en waarmee interacties met clozapine zijn gemeld, zijn bijvoorbeeld carbamazepine (mag niet samen met clozapine worden gebruikt door het myelosuppressief potentieel), fenytoïne en rifampicine. Middelen waarvan bekend is dat zij het iso-enzym CYP1A2 induceren, zoals omeprazol, kunnen aanleiding geven tot een afname van de clozapinespiegels. De mogelijkheid van een afname in effectiviteit van clozapine dient in beschouwing te worden genomen, wanneer clozapine in combinatie met deze middelen wordt gebruikt.

**Overige**

Gelijktijdige toediening van lithium of andere CZS-actieve stoffen kunnen het risico op het ontwikkelen van een maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen.

Zeldzame maar ernstige toevallen, waaronder het optreden van toevallen bij niet-epileptische patiënten, en geïsoleerde gevallen van delirium wanneer Leponex tegelijk met valproïnezuur werd toegediend, zijn gemeld. Deze effecten zijn mogelijk een gevolg van een farmacodynamische interactie, het mechanisme daarvan is nog niet opgehelderd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere middelen die cytochroom P450-isozyemen remmen of induceren. Met tricyclische antidepressiva, fenothiazines en type I<sub>C</sub> anti-arrhythmica, waarvan bekend is dat ze aan cytochroom P450 2D6 binden zijn tot dusver geen klinisch relevante interacties waargenomen.

Evenals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer clozapine gelijktijdig wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen of de elektrolytenbalans verstoren.

Een overzicht van wat als de meest belangrijke geneesmiddelinteracties met Leponex worden beschouwd, is weergegeven in tabel 2 hieronder. Deze lijst is niet volledig.

**Tabel 2: Meest gebruikelijke geneesmiddelinteracties met Leponex**

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Interacties</b>	<b>Opmerkingen</b>
Geneesmiddelen die de beenmergfunctie onderdrukken (bijv. carbamazepine, chlooramfenicol), sulfonamides (bijv. co-trimoxazol), pyrazolon analgetica (bijv. fenybutazon), penicillamine, cytotoxica en langwerkende depotinjecties van antipsychotica	Geven een interactie met verhoging van risico op en/of ernst van beenmergonderdrukking.	Leponex <b>mag niet gelijktijdig worden gebruikt</b> met andere agentia waarvan bekend is dat ze de beenmergfunctie onderdrukken (zie rubriek 4.3).
Benzodiazepines	Gelijktijdig gebruik kan het risico op circulatoire collaps verhogen, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand.	Hoewel het vóórkomen zeldzaam is, is voorzichtigheid aangeraden wanneer deze middelen samen worden gebruikt. Meldingen suggereren dat ademhalingsdepressie en -collaps waarschijnlijk eerder zullen optreden bij de start van deze combinatie of wanneer Leponex wordt toegevoegd aan een reeds ingesteld benzodiazepine-regime.
Anticholinergica	Leponex versterkt de werking van deze middelen door een additieve anticholinerge werking.	Patiënten observeren voor anticholinerge bijwerkingen bijv. constipatie, voornamelijk wanneer gebruikt voor hulp bij regulering van hypersalivatie.
Antihypertensiva	Leponex kan de hypotensieve effecten van deze geneesmiddelen versterken door de sympathicomimetische antagonistische werking.	Voorzichtigheid is geboden indien Leponex tegelijkertijd met antihypertensiva wordt gebruikt. Patiënten moeten gewezen worden op de risico's van hypotensie, voornamelijk tijdens de periode van initiële dosistitratie.
Alcohol, MAO-remmers, CZS-depressiva, waaronder narcotica en benzodiazepines	Toegenomen centrale effecten. Additieve CZS-depressie en cognitieve en motorische prestatie-interferentie wanneer gebruikt in combinatie met deze middelen.	Voorzichtigheid is geboden indien Leponex tegelijkertijd met andere CZS-actieve agentia wordt gebruikt. Adviseer patiënten over de mogelijke additieve sedatieve effecten en waarschuw hen niet te rijden en geen machines te bedienen.

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Interacties</b>	<b>Opmerkingen</b>
Sterk eiwitgebonden geneesmiddelen (bijv. warfarine en digoxine)	Leponex kan een verhoging in de plasmaconcentratie van deze middelen veroorzaken als gevolg van hun verdringing van de plasma-eiwitten.	Patiënten moeten gecontroleerd worden op het optreden van bijwerkingen geassocieerd met deze middelen, en indien nodig, dienen de doseringen van de eiwitgebonden middelen te worden aangepast.
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een Leponex-regime kan een verlaging van de clozapine-plasmaconcentraties veroorzaken.	Indien fenytoïne moet worden gebruikt, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op verslechtering of een heroptreden van psychotische symptomen.
Lithium	Gelijktijdig gebruik kan het risico op de ontwikkeling van het maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen.	Observeer voor tekenen en symptomen van MNS.
CYP1A2-inducerende middelen (bijv. omeprazol)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegel verlagen.	Er moet rekening worden gehouden met een mogelijk verminderde werkzaamheid van clozapine.
CYP1A2-inhiberende middelen (bijv. fluvoxamine, cafeïne, ciprofloxacine)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegel verhogen.	Een mogelijke toename van bijwerkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij beëindiging van gelijktijdig gebruik van CYP1A2-inhiberende geneesmiddelen, aangezien er een afname van de clozapinespiegel zal optreden.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Voor clozapine zijn er slechts beperkte klinische gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap. Dierstudies geven geen indicatie van directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Terughoudendheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

### Borstvoeding

Dierproeven suggereren dat clozapine wordt uitgescheiden in moedermelk en een effect heeft op het zogende kind; daarom moeten moeders die Leponex gebruiken geen borstvoeding geven.

### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Een terugkeer van een normale menstruatie kan optreden als gevolg van de omschakeling van andere antipsychotica naar Leponex. Adequate contraceptieve maatregelen moeten daarom worden genomen door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vanwege de mogelijkheid van Leponex om sedatie te veroorzaken en om de convulsiedrempel te verlagen, moeten activiteiten zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines worden vermeden, met name tijdens de eerste weken van de behandeling.

## 4.8 Bijwerkingen

Voor het grootste deel is het bijwerkingenprofiel van clozapine te voorspellen uit zijn farmacologische eigenschappen. Een belangrijke uitzondering is de neiging om agranulocytose te veroorzaken (zie rubriek 4.4). Vanwege dit risico is het gebruik ervan beperkt tot therapieresistente schizofrenie en psychose die optreedt tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaardbehandeling heeft gefaald. Terwijl bloedcontrole een essentieel onderdeel is van de zorg voor patiënten die clozapine krijgen, moet de arts zich bewust zijn van andere zeldzame maar ernstige bijwerkingen die alleen kunnen worden gediagnosticeerd in een vroeg stadium door zorgvuldige observatie en door vragen te stellen aan de patiënt, teneinde morbiditeit en mortaliteit te voorkomen.

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Ontwikkeling van granulocytopenie en agranulocytose is een risico dat inherent is aan behandeling met Leponex. Hoewel agranulocytose in het algemeen reversibel is na stopzetten van de behandeling, kan het leiden tot sepsis met mogelijk een fatale afloop. Omdat onmiddellijk stopzetten van de behandeling nodig is ter voorkoming van ontwikkeling van een levensbedreigende agranulocytose, is controle van het leukocytenaantal verplicht (zie rubriek 4.4). In tabel 3 wordt de geschatte incidentie van agranulocytose voor elke periode van de behandeling met Leponex samengevat.

**Tabel 3: Geschatte incidentie van agranulocytose<sup>1</sup>**

Behandelingsperiode	Incidentie van agranulocytose per 100.000 persoonsweken <sup>2</sup> observatie
Week 0-18	32,0
Week 19-52	2,3
Week 53 en langer	1,8

<sup>1</sup> Uit het “UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime” ervaringsregister tussen 1989 en 2001.

<sup>2</sup> Persoon-tijd is de som van individuele tijdseenheden waarin de patiënten in het register werden blootgesteld aan Leponex voordat ze agranulocytose kregen. Als voorbeeld: 100.000 persoonsweken kunnen worden waargenomen bij 1000 patiënten die 100 weken in het register waren (100\*1000 = 100.000), of bij 200 patiënten die 500 weken (200\*500 = 100.000) in het register waren voordat ze agranulocytose kregen.

De cumulatieve incidentie van agranulocytose in het “UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime” ervaringsregister (0-11,6 jaar tussen 1989 en 2001) is 0,78%. De meerderheid van de gevallen (ongeveer 70%) treedt op binnen de eerste 18 weken van de behandeling.

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Gestoorte glucosetolerantie en/of -ontwikkeling of exacerbaties van diabetes mellitus werden zelden gerapporteerd tijdens behandeling met clozapine. Bij patiënten die worden behandeld met Leponex zonder voorgeschiedenis van hyperglykemie is in zeer zeldzame gevallen ernstige hyperglykemie gemeld, soms met ketoacidose/hyperosmolair coma tot gevolg. Glucosespiegels normaliseerden bij de meeste patiënten na stopzetten van de behandeling met Leponex en in een aantal gevallen trad hyperglykemie weer op wanneer de behandeling opnieuw werd ingesteld. Hoewel de meeste patiënten risicofactoren hadden voor niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus, is hyperglykemie ook gedocumenteerd bij patiënten zonder bekende risicofactoren (zie rubriek 4.4).

### Zenuwstelselaandoeningen

De zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen zijn slaperigheid/sedatie en duizeligheid.

Leponex kan EEG-veranderingen veroorzaken, waaronder “spike en wave complexen”. Het verlaagt de convulsiedrempel op dosisafhankelijke wijze en kan myoclonieën of gegeneraliseerde aanvallen induceren. Deze symptomen treden waarschijnlijk eerder op bij snelle dosisverhogingen en bij patiënten met pre-existente epilepsie. In deze gevallen moet de dosering worden verlaagd en zo nodig anticonvulsieve behandeling worden gestart. Carbamazepine moet worden vermeden vanwege het risico op beenmergdepressie, en met andere anticonvulsiva moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie. In zeldzame gevallen kan een delirium optreden bij patiënten die worden behandeld met Leponex.

Zeer zelden is tardieve dyskinesie gemeld bij patiënten die Leponex gebruiken en zijn behandeld met andere antipsychotica. Bij patiënten bij wie tardieve dyskinesie optrad met andere antipsychotica trad verbetering op met Leponex.

### **Hartaandoeningen**

Tachycardie en posturale hypotensie, met of zonder syncope kunnen optreden, met name in de eerste weken van de behandeling. De prevalentie en ernst van hypotensie worden beïnvloed door de snelheid en mate van dosistitratie. Circulatoire collaps als gevolg van ernstige hypotensie, met name gerelateerd aan agressieve titratie, met de mogelijk ernstige gevolgen van een hart- of ademhalingsstilstand is gemeld met Leponex.

Een minderheid van de patiënten die worden behandeld met Leponex ondervinden ECG-veranderingen die gelijk zijn aan die gezien met andere antipsychotica, waaronder onderdrukking van het S-T segment en vervlakking of inversie van T-golven, die normaliseren na stopzetten van de behandeling met Leponex. De klinische significantie van deze veranderingen is niet duidelijk. Dergelijke afwijkingen zijn echter waargenomen bij patiënten met myocarditis, waar derhalve rekening mee gehouden moet worden.

Geïsoleerde gevallen van hartaritmieën, pericarditis/pericardiale effusie en myocarditis zijn gemeld, enkele met een dodelijke afloop. De meerderheid van de gevallen van myocarditis trad op binnen de eerste 2 maanden na starten van de behandeling met Leponex. In het algemeen trad cardiomyopathie later op in de behandeling.

Eosinofilie is gemeld samen met enkele gevallen van myocarditis (ongeveer 14%) en pericarditis/pericardiale effusie. Het is echter niet bekend of eosinofilie carditis betrouwbaar kan voorspellen.

Tekenen en symptomen van myocarditis of cardiomyopathie omvatten aanhoudende tachycardie bij rust, palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare vermoeidheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die een myocardinfarct voorwenden. Andere symptomen die aanwezig kunnen zijn in aanvulling op de bovengenoemde, zijn griepachtige symptomen.

Plotseling, onverklaarbaar overlijden kan optreden bij psychiatrische patiënten die conventionele antipsychotische medicatie krijgen, maar ook bij onbehandelde psychiatrische patiënten. Zulke sterfgevallen zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die Leponex krijgen.

### **Bloedvataandoeningen**

Zeldzame gevallen van trombo-embolie zijn gemeld.

### **Ademhalingsstelselaandoeningen**

Zeer zelden is ademhalingsdepressie of -stilstand, met of zonder circulatoire collaps, voorgekomen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Constipatie en hypersalivatie zijn zeer vaak waargenomen, misselijkheid en braken vaak. Zeer zelden kan ileus voorkomen (zie rubriek 4.4). Zelden kan Leponex-behandeling geassocieerd worden met dysfagie. Aspiratie van ingenomen voedsel kan optreden bij patiënten met dysfagie of als gevolg van acute overdosering.

### **Lever- en galaandoeningen**

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van de leverenzymen en zelden hepatitis en cholestatische icterus kunnen optreden. Zeer zelden is fulminante levernecrose gemeld. Als een icterus zich ontwikkelt moet de behandeling met Leponex worden stopgezet (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld.

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Geïsoleerde gevallen van acute interstitiële nefritis is gemeld in associatie met Leponex-behandeling.

**Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zeer zeldzame rapporten van priapisme zijn gemeld.

**Algemene aandoeningen**

Gevallen van maligne neurolepticasyndroom (MNS) zijn gemeld bij patiënten die Leponex zowel als monotherapie of in combinatie met lithium of andere CZS-actieve stoffen krijgen.

Acute ontweningsverschijnselen zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Onderstaande tabel (Tabel 4) vat de bijwerkingen samen die zijn verzameld uit spontane meldingen en tijdens klinische studies.

**Tabel 4: Frequentieschatting van bijwerkingen die optreden bij behandeling, verzameld van spontane meldingen en meldingen uit klinisch onderzoek**

Bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie, volgens de volgende afspraak: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Onderzoeken**

Zelden                      Verhoogd CPK

**Hartaandoeningen**

Zeer vaak                  Tachycardie  
 Vaak                          ECG-veranderingen  
 Zelden                        Circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis/pericardiale effusie  
 Zeer zelden                Cardiomyopathie, hartstilstand

**Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Vaak                          Leukopenie/verminderd leukocytenaantal /neutropenie, eosinofilie, leukocytose  
 Soms                          Agranulocytose  
 Zelden                        Anemie  
 Zeer zelden                Trombocytopenie, trombocytemie

**Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer vaak                  Slaperigheid/sedatie, duizeligheid  
 Vaak                          Wazig zicht, hoofdpijn, tremor, stijfheid, acathisie, extrapiramidale symptomen, toevallen/convulsies/myoclonica  
 Zelden                        Verwardheid, delirium  
 Zeer zelden                Tardieve dyskinesie, obsessieve compulsieve symptomen

**Ademhalingsstelsel- borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Zelden                        Aspiratie van ingenomen voedsel, pneumonie en onderste luchtweginfectie, die fataal zou kunnen zijn  
 Zeer zelden                Ademhalingsdepressie/-stilstand

**Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak                  Constipatie, hypersalivatie  
 Vaak                          Misselijkheid, braken, anorexie, droge mond  
 Zelden                        Dysfagie  
 Zeer zelden                Vergroting van de parotis, darmobstructie/paralytische ileus/fecale impactie

**Nier- en urinewegaandoeningen**

Vaak                          Urine incontinentie, urineretentie  
 Zeer zelden                Interstitiële nefritis

**Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer zelden      Huidreacties

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak              Gewichtstoename  
 Zelden           Gestoorde glucosetolerantie, diabetes mellitus  
 Zeer zelden      Ketoacidose, hyperosmolair coma, ernstige hyperglykemie,  
                          hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie

#### **Bloedvataandoeningen**

Vaak              Hypertensie, orthostatische hypotensie, syncope  
 Zelden           Trombo-embolie  
 Niet bekend      Veneuze trombo-embolie

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak              Vermoeidheid, koorts, benigne hyperthermie, stoornis in zweet-/  
                          temperatuurregulatie  
 Soms              Maligne neurolepticasyndroom  
 Zeer zelden      Plotseling onverklaarbaar overlijden

#### **Lever- en galaandoeningen**

Vaak              Verhoogde leverenzymen  
 Zelden           Hepatitis, cholestatische icterus, pancreatitis  
 Zeer zelden      Fulminante levernecrose

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zeer zelden      Priapisme

#### **Psychische stoornissen**

Vaak              Dysartrie  
 Soms              Dysphemia  
 Zelden           Rusteloosheid, agitatie

Zeer zeldzame voorvallen van ventriculaire tachycardie en QT-verlenging, die kunnen voorkomen in associatie met Torsades de Pointes, zijn waargenomen, hoewel er geen overtuigend causaal verband is met het gebruik van dit geneesmiddel.

## **4.9 Overdosering**

In gevallen van een acute, al dan niet opzettelijke, overdosis met Leponex, met beschikbare informatie over de afloop, is de mortaliteit tot op heden ongeveer 12%. De meeste gevallen met dodelijke afloop zijn geassocieerd met hartfalen of pneumonie als gevolg van aspiratie en traden op bij doseringen boven 2000 mg. Er zijn meldingen van patiënten die herstelden van een overdosis met meer dan 10.000 mg. Echter, bij een klein aantal volwassenen, voornamelijk degenen die niet eerder waren blootgesteld aan Leponex, heeft de inname van doseringen van 400 mg geleid tot levensbedreigende comateuze toestanden en, in één geval, tot de dood. Bij jonge kinderen heeft de inname van 50 tot 200 mg geleid tot sterke sedatie of coma zonder dodelijk gevolg.

#### **Tekenen en symptomen**

Slaperigheid, lethargie, areflexie, coma, verwardheid, hallucinaties, agitatie, delirium, extrapiramidale symptomen, hyperreflexie, convulsies; hypersalivatie, mydriasis, wazig zicht, thermolabiliteit; hypotensie, collaps, tachycardie, hartaritmieën; aspiratiepneumonie, dyspnoe, ademhalingsdepressie of -falen.

#### **Behandeling**

Maagspoelen en/of toediening van geactiveerde kool binnen de eerste 6 uur na inname van het geneesmiddel. Het is niet waarschijnlijk dat peritoneale dialyse en hemodialyse effectief zijn.

Symptomatische behandeling onder continue hartbewaking, bewaking van de ademhaling, controle van elektrolyten en de zuur-base balans. Het gebruik van adrenaline moet worden vermeden bij de behandeling van hypotensie vanwege de mogelijkheid van een “omgekeerd adrenaline”-effect.

Nauwgezet medisch toezicht is noodzakelijk gedurende ten minste 5 dagen vanwege de mogelijkheid van vertraagde reacties.

## 5. Farmacologische eigenschappen

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antipsychotica, diazepinen, oxazepinen en thiazepinen,  
ATC-code: N05A H02

Van Leponex is aangetoond dat het een antipsychoticum is dat verschilt van klassieke antipsychotica.

In farmacologische experimenten induceert het bestanddeel geen katalepsie of inhibeert het niet door apomorfine- of amfetamine-geïnduceerd stereotype gedrag. Het heeft slechts een zwak dopamine-receptor-blokkerend effect op D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> en D<sub>5</sub>-receptoren, maar een sterk effect op de D<sub>4</sub>-receptor. Daarnaast heeft het sterk anti-alfa-adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en waakzaamheidsremmende effecten. Het heeft ook antiserotoninerge eigenschappen.

Klinisch geeft Leponex een snel intredende en uitgesproken sedatie en oefent antipsychotische effecten uit bij schizofreniepatiënten die resistent zijn voor behandeling met andere geneesmiddelen. In zulke gevallen is, voornamelijk in kortetermijnstudies, aangetoond dat Leponex effectief is in het verbeteren van zowel positieve als negatieve schizofrene symptomen. In een open klinische studie, uitgevoerd bij 319 therapieresistente patiënten, behandeld gedurende 12 maanden, werd een klinisch relevante verbetering waargenomen bij 37% van de patiënten binnen de eerste week van behandeling en bij een bijkomende 44% aan het einde van de 12 maanden. De verbetering was gedefinieerd als ongeveer 20% reductie van de basislijn in de Brief Psychiatric Rating Scale Score. Daarnaast is verbetering in sommige aspecten van cognitieve dysfunctie beschreven.

In vergelijking met klassieke antipsychotica veroorzaakt Leponex minder ernstige extrapiramidale reacties zoals acute dystonie, Parkinson-achtige bijwerkingen en acathisie. In tegenstelling tot klassieke antipsychotica veroorzaakt Leponex een geringe of geen prolactineverhoging, zodat bijwerkingen zoals gynaecomastie, amenorroe, galactorroe en impotentie vermeden worden.

Mogelijk ernstige bijwerkingen van Leponex-therapie zijn granulocytopenie en agranulocytose met een geschatte incidentie van 3% respectievelijk 0,7%. In het kader van dit risico moet het gebruik van Leponex worden beperkt tot patiënten die therapieresistent zijn of patiënten met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1) en bij wie regelmatig bloedonderzoek kan worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van oraal toegediend Leponex bedraagt 90 tot 95%; de absorptiesnelheid en de mate van absorptie worden niet beïnvloed door voedsel.

Leponex ondergaat een gematigd first-pass metabolisme, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid 50 tot 60% bedraagt. Wanneer het tweemaal per dag wordt gegeven onder steady-state condities, treden maximale bloedspiegels op na gemiddeld 2,1 uur (interval: 0,4 tot 4,2 uur), en het verdelingsvolume is 1,6 l/kg. Leponex wordt voor ongeveer 95% gebonden aan plasma-eiwitten. De eliminatie is bifasisch, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 12 uur (interval: 6 tot 26 uur). Na een eenmalige dosis van 75 mg bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 7,9 uur. Het nam toe tot 14,2 uur wanneer steady-state condities werden bereikt door toediening van dagdoseringen van 75 mg gedurende ten minste 7 dagen. Dosisverhogingen van 37,5 mg tot 75 mg en

150 mg tweemaal daags resulteerden bij steady-state in lineaire dosisproportionele toenames in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijdscurve (AUC), en in de maximum en minimum plasmaconcentraties.

Leponex wordt bijna volledig gemetaboliseerd vóór excretie. Van de belangrijkste metabolieten blijkt alleen de demethylmetabool actief te zijn. De farmacologische werking ervan lijkt op die van clozapine, maar is aanzienlijk zwakker en van korte duur. In de urine en feces zijn slechts sporen van onveranderd geneesmiddel gevonden. Ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine gevonden en 30% in de feces.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen bijzonder gevaar voor de mens zien op basis van conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel (voor reproductieve toxiciteit, zie rubriek 4.6).

## 6. Farmaceutische gegevens

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat (E470b)

Siliciumdioxide (colloïdaal, watervrij) (E551)

Povidon K30

Talk (E553b)

Maïszetmeel

Lactosemonohydraat

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootte: 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100 tabletten.

Ziekenhuisverpakking: 500 (10x50) en 5000 (100x50) tabletten.

Amberkleurige glazen fles (klasse III) met polyethyleen (PE) verzegelde sluiting

Verpakkingsgrootte: 100 tabletten.

Ziekenhuisverpakking: 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

## 7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Pharma B.V.  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
Nederland  
Telefoon: 026-37 82 111  
E-mail: [mid.phnlar@novartis.com](mailto:mid.phnlar@novartis.com)

## **8. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

Leponex 25 mg tabletten	RVG 10459
Leponex 100 mg tabletten	RVG 10460

## **9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 1988

Datum van laatste hernieuwing van de vergunning: 9 juli 2008

## **10. Datum van herziening van de tekst**

Laatste volledige herziening: 27 juli 2009

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 3, 4.4 en 4.8: 2 juni 2010