

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Leponex kan agranulocytose veroorzaken. Het mag alleen worden gebruikt bij patiënten:

- met schizofrenie die niet reageren op een behandeling met antipsychotica of antipsychotica niet verdragen, of bij een psychose bij de ziekte van Parkinson als andere behandelingsstrategieën geen resultaat opleveren (zie rubriek 4.1).
- die bij aanvang een normaal aantal leukocyten hebben (witte bloedcellen $\geq 3.500/\text{mm}^3 (\geq 3,5 \times 10^9/\text{l})$ en neutrofielen (ANC) $\geq 2.000/\text{mm}^3 (\geq 2,0 \times 10^9/\text{l})$, en
- bij wie het totale aantal witte bloedcellen (WBC) en absoluut aantal neutrofielen (ANC) als volgt kan worden bepaald: wekelijks de eerste 18 weken van de behandeling en daarna minstens om de 4 weken gedurende de hele duur van de behandeling. De monitoring dient gedurende de hele behandeling te worden voortgezet en gedurende 4 weken na volledige stopzetting van Leponex (zie rubriek 4.4).

De voorschrijvende arts dient de vereiste veiligheidsmaatregelen volledig na te leven. Bij elke raadpleging moeten patiënten die Leponex krijgen, eraan worden herinnerd dat zij onmiddellijk contact moeten opnemen met de behandelend arts als er zich een infectie begint te ontwikkelen. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan griepachtige klachten zoals koorts of keelpijn en aan andere tekenen van infectie, die zouden kunnen wijzen op neutropenie (zie rubriek 4.4).

Leponex moet worden afgeleverd onder strikt medisch toezicht conform de officiële aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Myocarditis

Clozapine verhoogt het risico van myocarditis. De myocarditis kan in zeldzame gevallen fataal aflopen. Het risico van myocarditis is het hoogst de eerste 2 maanden van de behandeling. Ook werden zeldzame fatale gevallen van cardiomyopathie gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Er moet worden gedacht aan de mogelijkheid van myocarditis of cardiomyopathie bij patiënten met een persisterende tachycardie in rust, vooral de eerste 2 maanden van de behandeling, en/of hartkloppingen, ritmestoornissen, pijn in de borstkas en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bv. onverklaarde vermoeidheid, dyspneu, tachypneu) of symptomen die lijken op die van een myocardinfarct (zie rubriek 4.4).

Bij vermoeden van myocarditis of cardiomyopathie, moet de behandeling met Leponex onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt meteen naar een cardioloog worden verwezen (zie rubriek 4.4).

Patiënten die een myocarditis of cardiomyopathie ontwikkelen onder behandeling met clozapine, mogen geen clozapine meer krijgen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leponex 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg clozapine.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat ook 192,0 mg lactosemonohydraat per tablet. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Gele, cirkelvormige, platte tablet met schuine randen. Gecodeerd met 'Z/A' met een breukstreep aan één kant en "CLOZ" aan de keerzijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Therapieresistente schizofrenie

Leponex is geïndiceerd bij patiënten met therapieresistente schizofrenie en bij schizofreniepatiënten die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica, met inbegrip van atypische antipsychotica.

Therapieresistentie wordt gedefinieerd als het uitblijven van een bevredigende klinische verbetering ondanks het gebruik van een toereikende dosering van minstens twee verschillende antipsychotica, met inbegrip van een atypisch antipsychoticum, die voldoende lang worden voorgeschreven.

Psychose tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson

Leponex is ook aangewezen bij psychotische stoornissen die optreden bij de ziekte van Parkinson, als een standaardbehandeling geen resultaat oplevert.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient individueel te worden aangepast. Bij elke patiënt moet de laagste doeltreffende dosis worden gebruikt.

Voor doseringen die niet realiseerbaar/praktisch zijn met deze sterkte, bestaan er andere sterktes van dit geneesmiddel. Een voorzichtige verhoging van de dosering en toediening in meerdere giften zijn noodzakelijk om het risico op hypotensie, epilepsieaanvallen en sedatie te verlagen.

Leponex mag enkel worden gestart bij patiënten met een $WBC \geq 3.500 /mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) en een $ANC \geq 2.000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) binnen gestandaardiseerde normale limieten.

De dosis dient te worden aangepast bij patiënten die ook geneesmiddelen krijgen die farmacodynamische en farmacokinetische interacties aangaan met Leponex, zoals benzodiazepines en selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

Overschakelen van een ander antipsychoticum op Leponex

Doorgaans wordt aanbevolen Leponex niet te combineren met andere antipsychotica. Als een behandeling met Leponex dient te worden gestart bij een patiënt die orale antipsychotica krijgt, wordt aanbevolen eerst het andere antipsychoticum stop te zetten door de dosis ervan geleidelijk te verlagen.

Samenvatting van de productkenmerken

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Patiënten met therapieresistente schizofrenie

Start van de behandeling

12,5 mg een- of tweemaal de eerste dag, gevolgd door 25 mg een- of tweemaal op de tweede dag. Indien goed verdragen, mag de dagdosering dan traag stapsgewijze met 25 tot 50 mg worden verhoogd om te komen tot een dosering tot 300 mg/dag in 2 tot 3 weken. Daarna mag de dagdosering, zo nodig, verder stapsgewijze met 50 tot 100 mg worden verhoogd met intervallen van een halve week of bij voorkeur een week.

Therapeutische dosering

Bij de meeste patiënten kan een antipsychotische doeltreffendheid worden verwacht met 200 tot 450 mg/dag in verdeelde doses. De totale dagdosis mag ongelijkmatig worden verdeeld met de hoogste dosis bij het slapengaan.

Maximumdosis

Sommige patiënten hebben hogere doseringen nodig om de volle therapeutische effecten te bereiken. In dat geval mag de dosering voorzichtig (met niet meer dan 100 mg per keer) worden verhoogd tot 900 mg/dag. Er moet dan echter rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat er meer bijwerkingen (vooral epilepsieaanvallen) kunnen optreden met doseringen hoger dan 450 mg/dag.

Onderhoudsdosering

Als de maximale therapeutische effecten zijn behaald, kunnen veel patiënten goed op lagere doses worden gehouden. Daarom wordt aanbevolen de dosering zorgvuldig te verlagen. De behandeling dient minstens 6 maanden te worden voortgezet. Als de dagdosis niet hoger is dan 200 mg, kan een toediening eenmaal daags 's avonds volstaan.

De behandeling beëindigen

Bij een geplande stopzetting van de behandeling met Leponex wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen over een periode van 1 tot 2 weken. Als de behandeling ineens dient te worden gestaakt, moet de patiënt zorgvuldig worden gevolgd op ontwenningverschijnselen (zie rubriek 4.4).

Hervatting van de behandeling

Als het meer dan 2 dagen geleden is dat de patiënt nog Leponex heeft ingenomen, dient de behandeling te worden hervat met 12,5 mg een- of tweemaal de eerste dag. Als die dosis goed wordt verdragen, kan de dosis sneller worden verhoogd tot het therapeutische niveau dan wat wordt aanbevolen bij het starten van de behandeling. Maar als een patiënt een adem- of hartstilstand heeft vertoond bij de initiële behandeling (zie rubriek 4.4), maar de dosering daarna met succes kon worden verhoogd tot een therapeutische dosis, is uiterste voorzichtigheid geboden als de dosis opnieuw wordt verhoogd.

Psychotische stoornissen die optreden bij de ziekte van Parkinson, als de standaardtherapie geen resultaat oplevert

Start van de behandeling

De startdosis mag niet hoger zijn dan 12,5 mg/dag 's avonds. De dosering wordt daarna verhoogd met 12,5 mg per keer, met een maximum van twee verhogingen per week tot een maximum van 50 mg, een dosering die dus pas kan worden bereikt tegen het einde van de tweede week. De totale dagdosis wordt bij voorkeur toegediend als een enkele dosis 's avonds.

Therapeutische dosering

De gemiddelde doeltreffende dosering ligt gewoonlijk tussen 25 en 37,5 mg/dag. Als een behandeling gedurende minstens één week met een dosering van 50 mg geen bevredigende therapeutische respons geeft, mag de dosering voorzichtig worden verhoogd met 12,5 mg/week.

Maximumdosis

De dosis van 50 mg/dag mag slechts in uitzonderlijke gevallen worden overschreden en men mag nooit meer geven dan 100 mg/dag.

Verhoging van de dosering dient te worden beperkt of uitgesteld in geval van orthostatische hypotensie, overmatige sedatie of verwardheid. Tijdens de eerste weken van de behandeling moet de bloeddruk worden gemonitord.

Onderhoudsdosering

Als de psychotische symptomen in volledige remissie zijn sinds minstens 2 weken, kan de antiparkinsonmedicatie zo nodig worden verhoogd naargelang de motorische toestand. Als de psychotische symptomen dan recidiveren, kan de dosering van Leronex stapsgewijs met 12,5 mg/week worden verhoogd tot een maximum van 100 mg/dag in een of twee giften (zie hoger).

Stopzetting van de behandeling

Het wordt aanbevolen de dosering geleidelijk te verlagen met 12,5 mg per keer over een periode van minstens een en bij voorkeur twee weken.

De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in geval van neutropenie of agranulocytose (zie rubriek 4.4). In dat geval is een zorgvuldige psychiatrische monitoring van de patiënt essentieel aangezien de symptomen snel kunnen recidiveren.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Leronex aan patiënten met leverinsufficiëntie en de leverfunctietests moeten dan regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er werden geen pediatrie studies uitgevoerd. De veiligheid en de werkzaamheid van Leronex bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar zijn nog niet vastgesteld. Leronex mag in die leeftijdsgroep niet worden gebruikt zolang er geen verdere gegevens zijn.

Patiënten van 60 jaar en ouder

Het verdient aanbeveling de behandeling te starten met een zeer lage dosis (12,5 mg de eerste dag) en de dosering daarna te verhogen met hoogstens 25 mg/dag.

Wijze van toediening

Leronex wordt per os toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die niet regelmatig hun bloed kunnen laten onderzoeken.

Samenvatting van de productkenmerken

- Voorgeschiedenis van toxische of idiosyncratische granulocytopenie/agranulocytose (niet te wijten aan vroegere chemotherapie).
- Voorgeschiedenis van agranulocytose op Leponex.
- Een behandeling met Leponex mag niet worden gestart tegelijk met stoffen die agranulocytose kunnen veroorzaken; gelijktijdig gebruik van depot-antipsychotica moet worden ontraden.
- Gestoorde beenmergfunctie.
- Ongecontroleerde epilepsie.
- Alcoholische en andere toxische psychose, geneesmiddelenintoxicatie, toestanden van coma.
- Circulatoire collaps en/of depressie van het CZS ongeacht de oorzaak.
- Ernstige nier- of hartaandoening (bv. myocarditis).
- Actieve leverziekte met nausea, anorexie of geelzucht; progressieve leverziekte, leverfalen.
- Paralytische ileus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Agranulocytose

Leponex kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en de mortaliteit bij patiënten die een agranulocytose ontwikkelen, zijn sterk gedaald sinds werd gestart met het volgen van het aantal witte bloedcellen (WBC) en het absoluut aantal neutrofielen (ANC). Daarom dienen de volgende voorzorgsmaatregelen te worden nageleefd conform de officiële richtlijnen.

Gezien de risico's van een behandeling met Leponex dient het gebruik ervan te worden beperkt tot patiënten bij wie de behandeling geïndiceerd is zoals besproken in rubriek 4.1 en:

- die voor behandeling een normaal aantal witte bloedcellen hebben ($WBC \geq 3.500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) en $ANC \geq 2.000 /mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) en
- bij wie het aantal WBC en neutrofielen (ANC) regelmatig kan worden gemeten: wekelijks de eerste 18 weken en daarna minstens om de 4 weken. De monitoring dient gedurende de hele behandeling te worden voortgezet en gedurende 4 weken na volledige stopzetting van Leponex.

Vooraleer een behandeling met clozapine te starten, moet men een bloedonderzoek uitvoeren (zie "agranulocytose"), een anamnese afnemen en een klinisch onderzoek uitvoeren. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte of abnormale bevindingen bij klinisch onderzoek van het hart moeten worden verwezen naar een specialist voor verder onderzoek, bv. een ECG. De patiënt mag enkel worden behandeld als de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.3). De behandelende arts moet overwegen om voor de behandeling een ecg af te nemen.

De voorschrijvende arts dient de vereiste veiligheidsmaatregelen volledig na te leven.

Vooraleer de behandeling te starten, moet de arts nagaan of de patiënt voordien geen hematologische bijwerkingen heeft vertoond op clozapine waardoor het geneesmiddel diende te worden stopgezet. Men mag geen medicatie voorschrijven voor een langere periode dan het interval tussen twee bloedonderzoeken.

Leponex dient onmiddellijk te worden stopgezet als het aantal WBC lager is dan $3.000/mm^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) of als het aantal neutrofielen (ANC) lager is dan $1.500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) tijdens behandeling met Leponex. Patiënten bij wie Leponex werd stopgezet wegens een te laag aantal WBC of neutrofielen, mogen geen Leponex meer krijgen.

Bij elke raadpleging moeten patiënten die Leponex krijgen, eraan worden herinnerd dat ze onmiddellijk contact op moeten nemen met de behandelend arts als er zich een infectie begint te ontwikkelen. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan griepachtige klachten zoals koorts of keelpijn en aan andere tekenen van infectie, die zouden kunnen wijzen op neutropenie. De patiënten en hun hulpverleners moeten weten dat ze onmiddellijk een bloedonderzoek moeten laten doen als dergelijke symptomen optreden. De voorschrijvende artsen wordt aangeraden een dossier bij te houden van alle bloedresultaten van de patiënt en stappen te ondernemen om te voorkomen dat die patiënten in de toekomst per ongeluk nog Leponex zouden krijgen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van primaire beenmergstoornissen mogen alleen worden behandeld als de voordelen opwegen tegen het risico. Ze moeten zorgvuldig worden nagekeken door een hematoloog alvorens Leponex te starten.

Patiënten met een laag aantal WBC ten gevolge van goedaardige etnische neutropenie vormen een speciale groep en mogen alleen Leponex krijgen na toestemming van een hematoloog.

Monitoring van het aantal witte bloedcellen (WBC) en het absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Het aantal WBC met differentiële formule dient te worden gemeten minder dan 10 dagen voor het starten van Leponex om er zeker van te zijn dat alleen patiënten met een normaal aantal WBC en absoluut aantal neutrofielen ($WBC \geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en neutrofielen $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)) Leponex zullen krijgen. Na het starten van de behandeling met Leponex moet het aantal WBC en het absoluut aantal neutrofielen (ANC) regelmatig worden gecontroleerd, wekelijks tijdens de eerste 18 weken en daarna om de vier weken.

De monitoring dient te worden voortgezet gedurende de hele behandeling en gedurende 4 weken na volledige stopzetting van Leponex of tot hematologisch herstel (zie verder laag aantal WBC/neutrofielen). Bij elke raadpleging moet de patiënt eraan worden herinnerd onmiddellijk contact op te nemen met de behandelende arts als hij een of andere infectie, koorts, keelpijn of andere griepachtige symptomen krijgt. Als er symptomen of tekenen van een infectie optreden, dient meteen een bloedonderzoek te gebeuren voor bepaling van het aantal WBC met differentiële formule.

Laag aantal WBC/neutrofielen (ANC)

Als het aantal WBC tijdens behandeling met Leponex daalt tot tussen $3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) of als het aantal neutrofielen daalt tot tussen $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) en $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), dient het bloedbeeld minstens tweemaal per week te worden gecontroleerd tot het aantal WBC en neutrofielen stabiliseert binnen respectievelijk $3.000-3.500/\text{mm}^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/\text{l}$) en $1.500-2.000/\text{mm}^3$ ($1,5-2,0 \times 10^9/\text{l}$) of hoger.

De behandeling met Leponex dient onmiddellijk te worden stopgezet als het aantal WBC lager is dan $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) of als het aantal neutrofielen lager is dan $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) tijdens behandeling met Leponex. Het aantal WBC met differentiële formule dient dan dagelijks te worden bepaald en de patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord op griepachtige symptomen of andere symptomen die suggestief zijn voor een infectie. Het is raadzaam de hematologische waarden te bevestigen door twee dagen na elkaar twee bloedonderzoeken uit te voeren; maar Leponex dient te worden stopgezet na het eerste onderzoek.

Na stopzetting van Leponex is een hematologische evaluatie vereist tot hematologische recuperatie.

Tabel 1

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
WBC/mm ³ (l)	neutrofielen/mm ³ (l)	
≥ 3.500 (≥ 3,5x10 ⁹)	≥ 2.000 (≥ 2,0x10 ⁹)	Leponex voortzetten
Tussen ≥ 3.000 en < 3.500 (≥ 3,0x10 ⁹ en < 3,5x10 ⁹)	Tussen ≥ 1.500 en < 2.000 (≥ 1,5x10 ⁹ en < 2,0x10 ⁹)	Leponex voortzetten, tweemaal per week bloed afnemen tot het aantal bloedcellen stabiliseert of stijgt.
< 3.000 (< 3,0x10 ⁹)	< 1.500 (< 1,5x10 ⁹)	Leponex onmiddellijk stopzetten, dagelijks bloed afnemen tot de hematologische afwijking genezen is, monitoren op infectie. Niet opnieuw Leponex toedienen.

Als Leponex werd stopgezet en als het aantal WBC verder daalt tot minder dan 2.000/mm³ (2,0x10⁹/l) of als het aantal neutrofielen daalt tot minder dan 1.000/mm³ (1,0x10⁹/l), dient dit probleem te worden gevolgd door een ervaren hematoloog.

Stopzetting van de behandeling om hematologische redenen

Patiënten bij wie Leponex werd stopgezet wegens een te laag aantal WBC of neutrofielen (zie boven), mogen geen Leponex meer krijgen.

De voorschrijvende artsen wordt aangeraden een dossier bij te houden van alle bloedresultaten van de patiënt en de nodige stappen te zetten om te voorkomen dat de patiënt in de toekomst per ongeluk opnieuw Leponex zou krijgen.

Stopzetting van de behandeling om andere redenen

Bij patiënten die meer dan 18 weken Leponex hebben ingenomen en bij wie de behandeling meer dan 3 dagen maar minder dan 4 weken geleden werd onderbroken, dient het aantal WBC en neutrofielen wekelijks te worden gecontroleerd gedurende 6 weken extra. Als er geen hematologische afwijkingen optreden, is verdere monitoring uiterlijk om de 4 weken aangewezen. Als de behandeling met Leponex langer dan 4 weken werd onderbroken, is wekelijkse monitoring aangewezen gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en dient de dosis opnieuw geleidelijk te worden verhoogd (zie rubriek 4.2).

Andere voorzorgen

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Laplactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Eosinofilie

In geval van **eosinofilie** verdient het aanbeveling Leponex stop te zetten als het aantal eosinofielen hoger is dan 3.000/mm³ (3,0x10⁹/l); de behandeling mag pas worden hervat als het aantal eosinofielen weer is gedaald tot minder dan 1.000/mm³ (1,0x10⁹/l).

Trombocytopenie

In geval van **trombocytopenie** wordt aangeraden de behandeling met Leponex stop te zetten als het aantal bloedplaatjes daalt tot minder dan 50.000/mm³ (50x10⁹/l).

Hart- en bloedvataandoeningen

Orthostatische hypotensie met of zonder syncope kan optreden tijdens behandeling met Leponex. Zelden betreft het een diepe collaps met hart- en/of ademhalingsstilstand. Dergelijke evenementen treden gemakkelijker op bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines of andere psychotrope farmaca (zie rubriek 4.5) en bij het starten van de behandeling als de dosering te snel wordt verhoogd. In zeer zeldzame gevallen kan dat probleem zelfs optreden na de eerste dosis. Bij het starten van een behandeling met Leponex is dan ook een nauwgezet medisch toezicht aangewezen. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson dient de bloeddruk de eerste weken van de behandeling staande en liggende te worden gemeten.

Een analyse van de gegevensbanken betreffende de veiligheid laat vermoeden dat Leponex het risico van **myocarditis** verhoogt vooral, maar niet alleen tijdens de eerste twee maanden van de behandeling. Er zijn fatale gevallen van myocarditis gerapporteerd. Ook werden gevallen van **pericarditis/pericarduitstorting** en **cardiomyopathie** gerapporteerd bij gebruik van Leponex, soms met fatale afloop. Er moet worden gedacht aan de mogelijkheid van myocarditis of cardiomyopathie bij patiënten met persisterende tachycardie in rust, vooral de eerste twee maanden van de behandeling, en/of hartkloppingen, ritmestoornissen, pijn in de borstkas en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bv. onverklaarde vermoeidheid, dyspneu, tachypneu) of symptomen die lijken op een myocardinfarct. Mogelijke andere symptomen die daarbij kunnen optreden, zijn griepachtige symptomen. Bij vermoeden van myocarditis of cardiomyopathie, moet de behandeling met Leponex onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt meteen naar een cardioloog worden verwezen.

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling met Leponex een cardiomyopathie wordt gediagnosticeerd, kan zich mogelijk een mitralisklepinsufficiëntie ontwikkelen. Mitralisklepinsufficiëntie werd gemeld in gevallen waarin cardiomyopathie optrad als gevolg van behandeling met Leponex. In deze gevallen van mitralisklepinsufficiëntie werd een lichte of matige regurgitatie aan de mitralisklep waargenomen op tweedimensionale echocardiografie (2D-echo) (zie rubriek 4.8).

Patiënten met myocarditis of cardiomyopathie ten gevolge van clozapine mogen nooit meer Leponex krijgen.

Myocardinfarct

In de postmarketingbewaking zijn gevallen gerapporteerd van **myocardinfarct**, waaronder fatale gevallen. In de meeste gevallen was het moeilijk het oorzakelijke verband te evalueren wegens een ernstige vooraf bestaande hartziekte en mogelijke andere oorzaken.

Verlenging van het QT-interval

Zoals met andere antipsychotica, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of een familiale voorgeschiedenis van **QT-verlenging**.

Zoals met andere antipsychotica, is voorzichtigheid geboden als clozapine wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies in een demente populatie werd met sommige atypische antipsychotica een ongeveer driemaal hoger risico op **cerebrovasculaire bijwerkingen** waargenomen. Het mechanisme van dat verhoogde risico is niet bekend. Een hoger risico kan niet worden uitgesloten met andere antipsychotica of in

andere patiëntenpopulaties. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van clozapine bij patiënten met risicofactoren van CVA.

Risico op trombo-embolie

Aangezien Leponex geassocieerd zou kunnen zijn met **trombo-embolie**, dient immobilisatie van de patiënten te worden vermeden.

Er zijn gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gerapporteerd met antipsychotica. Aangezien patiënten die worden behandeld met antipsychotica vaak verworven risicofactoren van VTE vertonen, moeten alle mogelijke risicofactoren van VTE worden opgespoord voor en tijdens behandeling met Leponex en moeten preventieve maatregelen worden genomen.

Epilepsieaanvallen

Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie moeten nauwgezet worden gevolgd tijdens een behandeling met Leponex. Er werden immers dosisgebonden convulsies gerapporteerd. In dat geval dient de dosis te worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en zo nodig moet een anti-epilepticum worden gestart.

Anticholinerge effecten

Leponex heeft een anticholinerge werking die bijwerkingen kan veroorzaken in het hele lichaam. Een nauwgezet toezicht is aangewezen bij patiënten met een **vergroete prostaat** of een **geslotenhoekglaucoom**. Waarschijnlijk door zijn anticholinerge eigenschappen kan Leponex aanleiding geven tot **stoornissen van de darmperistaltiek**, gaande van **constipatie** tot **darmobstructie, fecale impactio, paralytische ileus, megacolon en intestinaal infarct/ischemie** (zie rubriek 4.8). Er zijn zeldzame fatale gevallen beschreven. Bijzondere aandacht is aangewezen bij patiënten die nog andere geneesmiddelen krijgen die constipatie kunnen veroorzaken (vooral geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zoals bepaalde antipsychotica, antidepressiva en antiparkinsonmiddelen) en bij patiënten met een voorgeschiedenis van colonlijden of onderbuikchirurgie aangezien die de situatie kunnen verergeren. Het is levensbelangrijk constipatie te herkennen en actief te behandelen.

Koorts

Tijdens behandeling met Leponex kunnen patiënten een tijdelijke **temperatuurstijging** boven 38°C vertonen. De incidentie daarvan is maximaal gedurende de eerste 3 weken van de behandeling. Die koorts is doorgaans goedaardig. Soms kan ze gepaard gaan met een stijging of een daling van het aantal WBC. Patiënten met koorts moeten zorgvuldig worden onderzocht om de mogelijkheid van een onderliggende infectie of de ontwikkeling van agranulocytose uit te sluiten. In geval van hoge koorts moet worden gedacht aan de mogelijkheid van een maligne neurolepticasyndroom (MNS). Als de diagnose van MNS wordt bevestigd, moet Leponex onmiddellijk worden gestaakt en moeten geschikte medische maatregelen worden genomen.

Vallen

Leponex kan epileptische aanvallen, somnolentie, posturale hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit veroorzaken, wat tot vallen kan leiden en dientengevolge tot fracturen en andere letsels. Bij patiënten met ziektes, aandoeningen of medicatie die effecten kunnen versterken, dient een volledige risicobeoordeling voor vallen te worden uitgevoerd wanneer de behandeling met antipsychotica wordt gestart en bij patiënten die op lange termijn met antipsychotica worden behandeld dient die beoordeling bij herhaling plaats te vinden.

Metabole veranderingen

Atypische antipsychotica zoals Leponex werden in verband gebracht met metabole veranderingen, die het cardiovasculaire/cerebrovasculaire risico kunnen verhogen. Die metabole veranderingen omvatten hyperglykemie, dyslipidemie en toename van het lichaamsgewicht. Hoewel atypische antipsychotica bepaalde metabole veranderingen kunnen veroorzaken, heeft elk geneesmiddel in de klasse zijn eigen specifieke profiel.

Hyperglykemie

Er werden zeldzame gevallen gerapporteerd van glucose-intolerantie en/of ontwikkeling of verergering van diabetes mellitus tijdens behandeling met clozapine. Het mechanisme van die eventuele relatie is niet bekend. Zeer zelden werden gevallen van ernstige hyperglykemie met ketoacidose of hyperosmolair coma gerapporteerd bij patiënten zonder antecedenten van hyperglykemie, soms met fatale afloop. Als er follow-upgegevens beschikbaar waren, resulteerde een stopzetting van clozapine meestal in een correctie van de glucosetolerantie met echter een recidief na hervatten van clozapine. Patiënten met een bekende diagnose van diabetes mellitus bij wie atypische antipsychotica worden gestart, moeten regelmatig worden gecontroleerd op een verergering van de glucosecontrole. Bij patiënten met risicofactoren voor diabetes mellitus (bijv. obesitas, familiale voorgeschiedenis van diabetes) bij wie een behandeling met atypische antipsychotica wordt gestart, moet de nuchtere glykemie worden bepaald bij de start van de behandeling en periodiek tijdens behandeling. Bij patiënten die symptomen van hyperglykemie ontwikkelen tijdens behandeling met atypische antipsychotica, moet de nuchtere glykemie worden bepaald. In sommige gevallen verdween de hyperglykemie als de atypische antipsychotica werden stopgezet; sommige patiënten moesten echter verder met antidiabetica worden behandeld ondanks stopzetting van het verdachte geneesmiddel. Stopzetting van clozapine dient te worden overwogen bij patiënten bij wie de hyperglykemie niet onder controle komt met een actieve medische behandeling.

Dyslipidemie

Ongewenste afwijkingen van de lipiden zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met atypische antipsychotica zoals Leponex. Klinische monitoring met inbegrip van een initiële bepaling en periodieke follow-up van de lipiden wordt aanbevolen bij patiënten die clozapine gebruiken.

Gewichtstoename

Gewichtstoename werd waargenomen bij gebruik van atypische antipsychotica zoals Leponex. Klinische monitoring van het gewicht wordt aanbevolen.

Rebound-, ontwenningseffecten

Acute ontwenningseffecten werden gerapporteerd na plotselinge stopzetting van clozapine. Daarom is het raadzaam de behandeling geleidelijk stop te zetten. Als de behandeling toch ineens moet worden stopgezet (bv. wegens leukopenie), moet de patiënt goed worden gevolgd op een recidief van psychotische symptomen en symptomen van cholinerge rebound zoals profuus zweten, hoofdpijn, nausea, braken en diarree.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Patiënten met een bestaande stabiele leverziekte mogen Leponex krijgen, maar de leverfunctietests moeten dan regelmatig worden gecontroleerd. Er moeten ook leverfunctietests worden uitgevoerd bij patiënten die onder behandeling met Leponex symptomen ontwikkelen van mogelijke **leverdisfunctie** zoals nausea, braken en/of anorexie. Bij een klinisch relevante stijging van de levertests (meer dan driemaal de bovenste limiet van het normale) of als er symptomen van geelzucht verschijnen, moet de behandeling met

Samenvatting van de productkenmerken

Leponex worden onderbroken. Leponex mag pas worden hervat (zie “Hervatten van de behandeling” onder rubriek 4.2) als de resultaten van de leverfunctietests normaal zijn. In dergelijke gevallen moet de leverfunctie nauwgezet worden gemonitord na hervatten van Leponex.

Patiënten van 60 jaar en ouder

Bij patiënten van 60 jaar en ouder wordt aanbevolen de behandeling met een lagere dosering te starten (zie rubriek 4.2).

Er kan orthostatische hypotensie optreden tijdens behandeling met Leponex en er zijn gevallen bekend van (soms aanhoudende) tachycardie. Patiënten van 60 jaar en ouder, vooral patiënten met een gecompromitteerde cardiovasculaire functie, zouden gevoeliger kunnen zijn voor die effecten.

Patiënten van 60 jaar en ouder kunnen ook bijzonder gevoelig zijn voor de anticholinerge effecten van Leponex zoals urineretentie en constipatie.

Verhoogde mortaliteit bij oudere mensen met dementie:

In twee grote observationele studies werd aangetoond dat oudere mensen met dementie die worden behandeld met antipsychotica, een iets hoger overlijdensrisico lopen dan ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om de juiste omvang van het risico te kunnen ramen en de oorzaak van het verhoogde 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-indicaties voor gelijktijdig gebruik

Stoffen waarvan bekend is dat ze de beenmergfunctie sterk kunnen onderdrukken, mogen niet samen met Leponex worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Langwerkende depot-antipsychotica (die het beenmerg kunnen onderdrukken) mogen niet samen met Leponex worden gebruikt omdat ze niet snel uit het lichaam kunnen worden verwijderd als dat nodig zou zijn, bv. bij neutropenie (zie rubriek 4.3).

Alcohol mag niet gelijktijdig met Leponex worden gebruikt omdat het de sedatie kan versterken.

Voorzorgen met inbegrip van aanpassing van de dosering

Leponex kan de centrale effecten versterken van geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, zoals narcotica, antihistaminica en benzodiazepines. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij het starten van Leponex bij patiënten die een benzodiazepine of een ander psychotroop middel krijgen.

Die patiënten lopen meer kans op circulatoire collaps; die in zeldzame gevallen ernstig kan zijn en kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand. Het is niet duidelijk of cardiale of respiratoire collaps kan worden voorkomen door aanpassing van de dosis.

Gezien de mogelijkheid van additieve effecten is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van stoffen met anticholinerge, bloeddrukverlagende of ademhalingsonderdrukkende effecten.

Samenvatting van de productkenmerken

Gezien zijn anti-alfa-adrenerge eigenschappen kan Leponex het bloeddrukverhogende effect van noradrenaline of andere overwegend alfa-adrenerge stoffen afzwakken en het pressoreffect van adrenaline opheffen.

Gelijktijdige toediening van stoffen die de activiteit van bepaalde cytochroom P450-enzymen remmen, kan de clozapinespiegel verhogen. De dosis van clozapine moet dan eventueel worden verlaagd om bijwerkingen te voorkomen.

Dat is belangrijker met CYP1A2-remmers zoals cafeïne (zie verder), perazine en de selectieve serotonineheropnameremmer fluvoxamine. Sommige andere selectieve serotonineheropnameremmers zoals fluoxetine en paroxetine en in minder mate sertraline zijn CYP2D6-remmers; de kans op belangrijke farmacokinetische interacties met clozapine is dan ook kleiner. Farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers zoals azolderivaten (antimycotica), cimetidine, erythromycine en proteaseremmers zijn eveneens onwaarschijnlijk, hoewel er enkele werden gerapporteerd. Hormonale anticonceptiva (waaronder combinatiepreparaten van oestrogeen en progesteron, of alleen progesteron) zijn CYP1A2-, CYP3A4- en CYP2C19-remmers. Het kan daarom nodig zijn om bij het starten of stoppen van het gebruik van hormonale anticonceptiva de dosering van clozapine volgens de individuele medische behoefte aan te passen. Aangezien de plasmaconcentratie van clozapine stijgt bij inname van cafeïne en daalt met bijna 50% na een cafeïnevrije periode van 5 dagen, kan het noodzakelijk zijn de dosering van clozapine aan te passen bij verandering van de cafeïneconsumptie. Als een patiënt ineens stopt met roken, kan de plasmaconcentratie van clozapine stijgen, waardoor de bijwerkingen kunnen toenemen.

Er werden gevallen gerapporteerd van interactie tussen citalopram en clozapine, wat het risico op bijwerkingen van clozapine zou kunnen verhogen. De aard van die interactie is nog niet volledig opgehelderd.

Gelijktijdige toediening van stoffen die cytochroom P450-enzymen induceren, kan de plasmaconcentraties van clozapine verlagen, waardoor de doeltreffendheid vermindert. Stoffen die de activiteit van cytochroom P450-enzymen induceren en waarmee interacties met clozapine gerapporteerd zijn, zijn onder meer carbamazepine (mag niet tegelijk met clozapine worden gebruikt gezien zijn beenmergonderdrukkend potentieel), fenytoïne en rifampicine. Geneesmiddelen die het CYP1A2 induceren, zoals omeprazol kunnen de plasmaconcentratie van clozapine verlagen. Er moet rekening mee worden gehouden dat de doeltreffendheid van clozapine kan afnemen bij combinatie met die stoffen.

Andere

Gelijktijdig gebruik van lithium of andere geneesmiddelen die inwerken op het CZS, kan het risico op van een maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen.

Er zijn zeldzame, maar ernstige gevallen gerapporteerd van epilepsieaanvallen met inbegrip van convulsies bij patiënten die geen epilepsie hadden, en geïsoleerde gevallen van delirium bij gelijktijdige toediening van Leponex en valproïnezuur. Die effecten zijn mogelijk toe te schrijven aan een farmacodynamische interactie. Het mechanisme daarvan is nog niet opgehelderd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen met andere stoffen die cytochroom P450-iso-enzymen remmen of induceren. Tot nog toe werden geen klinisch relevante interacties waargenomen met tricyclische antidepressiva, fenothiazines en type 1_C-antiarritmica, die binden aan cytochroom P450 2D6.

Zoals met andere antipsychotica, is voorzichtigheid geboden als clozapine wordt voorgeschreven samen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen of elektrolytenstoornissen veroorzaken.

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste medicamenteuze interacties met Leponex. De lijst is niet exhaustief.

Tabel 2: Verwijzing naar de frequentste medicamenteuze interacties met Leponex

Geneesmiddel	Interacties	Commentaar
Geneesmiddelen die het beenmerg onderdrukken (bv. carbamazepine, chlooramfenicol, sulfonamiden (bv. cotrimoxazol), pyrazolonanalgetica (bv. fenylobutazon), penicillamine, cytostatica en langwerkende depotinjecties van antipsychotica	Interactie verhoogt het risico en/of de ernst van een beenmergdepressie	Leponex mag niet gelijktijdig worden toegediend met andere geneesmiddelen die de beenmergfunctie kunnen onderdrukken (zie rubriek 4.3).
Benzodiazepines	Gelijktijdig gebruik kan het risico op circulatoire collaps vergroten, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand.	Het risico is klein, maar toch is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen. Rapporten laten uitschijnen dat ademhalingsdepressie en collaps vaker optreden bij het starten van de combinatie of bij toevoeging van Leponex aan een lopende behandeling met een benzodiazepine.
Anticholinergica	Leponex potentieert de werking van deze geneesmiddelen via een additieve anticholinerge activiteit	De patiënten volgen op anticholinerge bijwerkingen, bv. constipatie, vooral bij gebruik om sialorroe te controleren.
Antihypertensiva	Leponex kan de bloeddrukverlagende effecten van deze geneesmiddelen potentiëren door zijn antisymphaticomimetische effecten	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Leponex en antihypertensiva. De patiënten dienen te worden ingelicht over het risico op hypotensie, vooral bij de initiële dosisverhoging.
Alcohol, MAO-remmers, geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, zoals narcotica en benzodiazepines	Verhoogde centrale effecten. Additieve depressie van het CZS en interferentie met de cognitieve en motorische functies bij gebruik in combinatie met die stoffen.	Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van Leponex en andere geneesmiddelen die inwerken op het CZS. Waarschuw de patiënten voor de mogelijke additieve effecten en raad hen aan niet met de auto te rijden of machines te bedienen.
Stoffen die sterk binden aan plasma-eiwitten (bv. warfarine en digoxine)	Leponex kan de plasmaconcentraties van deze stoffen verhogen door ze te verdringen	De patiënten moeten worden gevolgd op het optreden van bijwerkingen van de stoffen, en de doses van de

Samenvatting van de productkenmerken

	van de plasmaproteïnen	eiwitgebonden stoffen moeten zo nodig worden aangepast.
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een behandeling met Leronex kan een daling van de plasmaconcentraties van clozapine teweegbrengen.	Als fenytoïne moet worden gegeven, moet de patiënt nauwgezet worden gevolgd op een verergering of recidief van psychotische symptomen
Lithium	Gelijktijdig gebruik kan het risico van ontwikkeling van een maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen.	Volgen op tekenen en symptomen van MNS.
CYP1A2-inducerende stoffen (bv. omeprazol)	Gelijktijdig gebruik kan de plasmaconcentratie van clozapine verlagen	Denk aan de mogelijkheid van geringere doeltreffendheid van clozapine.
CYP1A2-remmende substanties bv. fluvoxamine, cafeïne, ciprofloxacin, perazine of hormonale anticonceptiva (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegels verhogen	Kans op toename van bijwerkingen. Voorzichtigheid is ook geboden na stopzetting van gelijktijdig toegediende CYP1A2- of CYP3A4-remmende geneesmiddelen omdat de clozapinespiegels daardoor kunnen dalen. Het effect van CYP2C19-remming is mogelijk minimaal.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn maar beperkte klinische gegevens over blootstelling aan clozapine tijdens de zwangerschap. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling betreft (zie rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Pasgeborenen die werden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Leronex) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, lopen een risico op bijwerkingen zoals extrapiramidale en/of ontwenningssymptomen, waarvan de ernst en de duur na de bevalling kunnen variëren. Er zijn gevallen gerapporteerd van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, respiratoire distress en voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord.

Borstvoeding

Samenvatting van de productkenmerken

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst uit dat clozapine in de moedermelk wordt uitgescheiden en een effect heeft op de zogende jongen. Moeders die met Leponex worden behandeld, mogen dan ook geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

De beperkte gegevens die beschikbaar zijn over de effecten van clozapine op de vruchtbaarheid van mensen geven geen uitsluitel. Bij mannetjes- en vrouwtjesratten had clozapine geen nadelig effect op de vruchtbaarheid wanneer het werd toegediend in een dosering tot 40 mg/kg, wat overeenkomt met een equivalente dosis bij mensen van 6,4 mg/kg, of ongeveer een derde van de aanbevolen maximale dosering voor mensen.

Vrouwen van vruchtbare leeftijd

Bij overschakeling van andere antipsychotica op Leponex kan de menstruele cyclus weer normaal worden. Bij vrouwen van vruchtbare leeftijd dient dan ook te worden gezorgd voor een doeltreffend voorbehoedmiddel.

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

Leponex kan sedatie veroorzaken en de epilepsiedrempel verlagen. Daarom dienen activiteiten zoals autorijden of het bedienen van machines te worden vermeden, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen van clozapine zijn merendeels te voorspellen op grond van zijn farmacologische eigenschappen. Een belangrijke uitzondering is zijn neiging tot het veroorzaken van agranulocytose (zie rubriek 4.4). Gezien dat risico mag Leponex enkel worden gebruikt bij therapieresistente schizofrenie en een psychose die optreedt bij patiënten met de ziekte van Parkinson als een standaardtherapie geen resultaat oplevert. Monitoring van het bloedbeeld is een essentieel onderdeel bij de verzorging van patiënten die clozapine krijgen, maar de arts moet op de hoogte zijn van andere zeldzame, maar ernstige bijwerkingen, die in het begin alleen kunnen worden gediagnosticeerd door zorgvuldige observatie en ondervraging van de patiënt om morbiditeit en mortaliteit te voorkomen.

De ernstigste bijwerkingen van clozapine zijn agranulocytose, epilepsieaanvallen, cardiovasculaire effecten en koorts (zie rubriek 4.4). De frequentste bijwerkingen zijn sufheid/sedatie, duizeligheid, tachycardie, constipatie en verhoogde speekselsecretie.

Gegevens van klinische studies wijzen erop dat clozapine bij een wisselend percentage van de patiënten (van 7,1% tot 15,6%) werd stopgezet wegens bijwerkingen, waaronder alleen bijwerkingen die redelijkerwijze konden worden toegeschreven aan clozapine. De frequentere bijwerkingen die hebben geleid tot stopzetting van de behandeling, waren leukopenie, slaperigheid, duizeligheid (met uitsluiting van vertigo) en psychotische stoornis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Granulocytopenie en agranulocytose zijn een inherent risico bij behandeling met Leponex. De agranulocytose is doorgaans reversibel bij stopzetting van de behandeling, maar kan toch aanleiding geven tot sepsis en kan fataal zijn. Om de ontwikkeling van levensbedreigende agranulocytose te voorkomen, dient men de behandeling onmiddellijk stop te zetten. Daarom moet het aantal WBC worden gevolgd (zie rubriek 4.4). Tabel 3 vat de geraamde incidentie van agranulocytose samen naargelang de behandelingsperiode.

Samenvatting van de productkenmerken

Tabel 3: Geraamde incidentie van agranulocytose¹

Behandelingsperiode	Incidentie van agranulocytose per 100.000 patiëntweken ² observatie
Week 0-18	32,0
Week 19-52	2,3
Week 53 en verder	1,8

¹ Cijfers afkomstig van het Britse Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry van 1989 tot 2001.

² Patiënttijd is de som van de individuele tijdseenheden dat de patiënten in het register werden behandeld met Leponex vooraleer agranulocytose te ontwikkelen. Bijvoorbeeld, 100.000 patiëntweken zou het resultaat kunnen zijn bij 1.000 patiënten die gedurende 100 weken in het register zaten (100 x 1.000 = 100.000) of bij 200 patiënten die gedurende 500 weken in het register zaten (200 x 500 = 100.000) voor het optreden van agranulocytose.

De cumulatieve incidentie van agranulocytose in de Britse Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry (0-11,6 jaar tussen 1989 en 2001) is 0,78%. De meeste gevallen (ongeveer 70%) doen zich voor in de eerste 18 weken.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Er werden zeldzame gevallen gerapporteerd van glucose-intolerantie en/of ontwikkeling of verergering van diabetes mellitus tijdens behandeling met clozapine. Er werden zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van ernstige hyperglykemie soms met ketoacidose/hyperosmolair coma bij patiënten die met Leponex werden behandeld, zonder antecedenten van hyperglykemie. Bij de meeste patiënten werd de glykemie normaal na stopzetting van Leponex en in enkele gevallen recideerde de hyperglykemie na hervatten van de behandeling. De meeste patiënten vertoonden risicofactoren van type 2-diabetes, maar er werden ook gevallen van hyperglykemie gerapporteerd bij patiënten zonder bekende risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer frequente bijwerkingen zijn slaperigheid/sedatie en duizeligheid.

Leponex kan eeg-veranderingen veroorzaken met o.m. piek-en-golfcomplexen. Het veroorzaakt een dosisafhankelijke verlaging van de epilepsiedrempel en kan myoclonieën of veralgemeende epilepsieaanvallen veroorzaken. Die symptomen treden vaker op als de dosering snel wordt verhoogd, en bij epilepsiepatiënten. In dergelijke gevallen dient de dosis te worden verlaagd en zo nodig, dient een anti-epilepticum te worden gestart. Carbamazepine moet worden vermeden aangezien het de beenmergfunctie kan onderdrukken, en bij gebruik van andere anti-epileptica dient te worden gedacht aan de mogelijkheid van farmacokinetische interacties. Er werden zeldzame gevallen beschreven van delirium onder behandeling met Leponex.

Zeer zelden werd tardieve dyskinesie gerapporteerd bij patiënten onder Leponex die werden behandeld met andere antipsychotica. Patiënten die een tardieve dyskinesie ontwikkelden met andere antipsychotica, verbeterden onder Leponex.

Hartaandoeningen

Tachycardie en orthostatische hypotensie met of zonder syncope kunnen optreden, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling. De prevalentie en de ernst van de hypotensie hangen af van de snelheid en mate waarin de dosis wordt verhoogd. Er werden gevallen gerapporteerd van circulatoire collaps onder Leponex ten gevolge van ernstige hypotensie,

Samenvatting van de productkenmerken

vooral als de dosering agressief werd verhoogd, met mogelijk ernstige gevolgen (hart- en ademhalingsstilstand).

Een minderheid van de patiënten die met Leponex worden behandeld, vertoont ECG-veranderingen zoals bij gebruik van andere antipsychotica, zoals ST-segmentdaling en afvlakking of omkering van de T-toppen; die veranderingen verdwijnen na stopzetting van Leponex. De klinische betekenis van die veranderingen is niet duidelijk. Dergelijke afwijkingen werden echter waargenomen bij patiënten met myocarditis; dat is dus een diagnose die in overweging dient te worden genomen.

Er zijn geïsoleerde gevallen van hartritme stoornissen, pericarditis/pericarduitstorting en myocarditis gerapporteerd, sommige met fatale afloop. De meeste gevallen van myocarditis hebben zich voorgedaan tijdens de eerste 2 maanden van de behandeling met Leponex. Een cardiomyopathie trad doorgaans later in de behandeling op.

Eosinofilie werd gerapporteerd bij sommige patiënten met myocarditis (ongeveer 14%) en pericarditis/pericarduitstorting. Het is echter niet bekend of eosinofilie een betrouwbare predictor van carditis is.

Tekenen en symptomen van myocarditis of cardiomyopathie zijn persisterende tachycardie in rust, hartkloppingen, hartritme stoornissen, pijn in de borstkas en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bv. onverklaarde vermoeidheid, dyspneu, tachypneu), of symptomen die doen denken aan een myocardinfarct. Mogelijke andere symptomen die daarbij kunnen optreden, zijn griepachtige symptomen.

Er zijn gevallen bekend van plotselinge onverklaarde dood bij psychiatrische patiënten die klassieke antipsychotica kregen, maar ook bij onbehandelde psychiatrische patiënten. Dergelijke sterfgevallen werden zeer zelden gerapporteerd bij patiënten die Leponex kregen.

Bloedvataandoeningen

Er werden zeldzame gevallen van trombo-embolie gerapporteerd.

Ademhalingsstelsel

Ademhalingsdepressie of -stilstand is zeer zelden opgetreden, met of zonder circulatoire collaps (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Maagdarmstelselaandoeningen

Constipatie en verhoogde speekselsecretie worden zeer vaak gezien en nausea en braken vaak. Zeer zelden treedt een ileus op (zie rubriek 4.4). Een behandeling met Leponex leidt zelden tot dysfagie. Aspiratie van ingenomen voedsel kan optreden bij patiënten met dysfagie of bij een acute overdosering.

Lever- en galaandoeningen

Een tijdelijke asymptomatische stijging van de leverenzymen kan optreden en er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van hepatitis en cholestatische icterus. Zeer zelden werd een fulminante levernecrose gerapporteerd. Als er geelzucht optreedt, moet Leponex worden stopgezet (zie rubriek 4.4). Er werden zeldzame gevallen van acute pancreatitis gerapporteerd.

Nier- en urinewegaandoeningen

Er werden geïsoleerde gevallen van acute interstitiële nefritis gerapporteerd bij behandeling met Leponex.

Samenvatting van de productkenmerken

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Er zijn zeer zeldzame gevallen gerapporteerd van priapisme.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Er werden gevallen gerapporteerd van een maligne neurolepticasyndroom (MNS) bij patiënten die Leponex kregen alleen of in combinatie met lithium of andere geneesmiddelen die inwerken op het CZS.

Er zijn acute ontwenningreacties gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm:

De onderstaande tabel (tabel 4) vat de bijwerkingen samen die spontaan of tijdens klinische studies werden gerapporteerd.

Tabel 4: ramingen van de frequentie van bijwerkingen die zijn opgetreden tijdens behandeling (spontane rapporten en rapporten van klinische studies)

De bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Niet bekend: Sepsis*

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Leukopenie/verlaagd aantal WBC/neutropenie, eosinofilie, leukocytose

Soms: Agranulocytose

Zelden: Anemie

Zeer zelden: Trombocytopenie, trombocytemie

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Angio-oedeem*, leukocytoclastische vasculitis*, Drug rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: Pseudofeochromocytoom*

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Gewichtstoename

Zelden: Diabetes mellitus, gestoorde glucosetolerantie, obesitas*

Zeer zelden: Hyperosmolair coma, ketoacidose, ernstige hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie

Psychische stoornissen

Vaak: Dysartrie

Soms: Dysfemie

Zelden: Agitatie, rusteloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Slaperigheid/sedatie, duizeligheid

Vaak: Epilepsieaanvallen/convulsies/myoclonische schokken, extrapiramidale symptomen, akathisie, tremor, rigiditeit, hoofdpijn

Soms: Maligne neurolepticasyndroom

Zelden: Verwardheid, wanen

Zeer zelden: Tardieve dyskinesie, obsessieve compulsieve symptomen

Niet bekend: Cholinerg syndroom (na plotselinge stopzetting)*, eeg-veranderingen*, "Pisa"-syndroom*, rustelozebenenensyndroom*

Oogaandoeningen

Vaak: Wazig zicht

Hartaandoeningen

Zeer vaak: Tachycardie

Vaak: Ecg-veranderingen

Zelden: Circulatoire collaps, aritmie, myocarditis, pericarditis/pericarduitstorting

Zeer zelden: Cardiomyopathie, hartstilstand

Niet bekend: Myocardinfarct *,**, myocarditis *,**, pijn in de borstkas/angina pectoris*, atriumfibrilleren*, hartkloppingen*, mitralisklepinsufficiëntie in samenhang met cardiomyopathie veroorzaakt door clozapine*

Bloedvataandoeningen

Vaak: Syncope, posturale hypotensie, hypertensie

Zelden: Trombo-embolie

Niet bekend: Hypotensie*, Veneuze trombo-embolie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Aspiratie van ingenomen voedsel, pneumonie en ondersteluchtweginfectie, die fataal kan zijn, slaapapneusyndroom*

Zeer zelden: Ademhalingsdepressie/-arrest

Niet bekend: Pleura-effusie, neusstuwings*

Maagdarmstelselaandoeningen

Samenvatting van de productkenmerken

Zeer vaak	Constipatie, verhoogde speekselsecretie
Vaak:	Nausea, braken, anorexie, droge mond
Zelden:	Dysfagie
Zeer zelden:	Darmobstructie/paralytische ileus/impactie van feces, vergroting van de parotis,
Niet bekend:	Megacolon ^{*,**} , intestinaal infarct/ischemie ^{*,**} , darmnecrose ^{*,**} , darmzweren ^{*,**} en darmperforatie ^{*,**} , diarree [*] , last in de buik/zuurbranden/dyspepsie [*] , colitis [*]
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Pancreatitis, hepatitis, cholestatie icterus
Zeer zelden:	Fulminante levernecrose
Niet bekend:	Leversteatose [*] , levernecrose [*] , hepatotoxiciteit [*] , leverfibrose [*] , levercirrose [*] , leveraandoeningen waaronder leverproblemen die kunnen leiden tot levensbedreigende complicaties zoals beschadiging van de lever (hepatocellulaire, cholestatie en gemengde), leverfalen dat fataal kan zijn, en levertransplantatie [*] .
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer zelden:	Huidreacties
Niet bekend:	Pigmentatiestoornis [*]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend:	Rabdomyolyse [*] , spierzwakte [*] , spierspasmen [*] , spierpijn [*] , systemische lupus erythematoses [*]
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak:	Urineretentie, urine-incontinentie
Zeer zelden:	Tubulo-interstitiële nefritis
Niet bekend:	Nierfalen [*] , enuresis nocturna (bedwateren) [*]
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
Niet bekend:	Neonataal ontwenningssyndroom (zie 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Priapisme
Niet bekend:	Retrograde ejaculatie [*]
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Benigne hyperthermie, stoornissen van het zweten/temperatuurregeling, koorts, vermoeidheid
Zeer zelden:	Plotselinge onverklaarde dood
Niet bekend:	Polyserositis [*]
Onderzoeken	
Zelden:	Verhoogd CPK-gehalte
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms:	Vallen (in samenhang met door clozapine geïnduceerde epileptische aanvallen, somnolentie, posturale hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit) [*]

* Bijwerkingen afgeleid van de postmarketingervaring met gevallen die spontaan werden gerapporteerd, en gevallen in de literatuur.

** Deze bijwerkingen waren soms fataal.

Er werden zeer zeldzame gevallen van ventrikeltachycardie en QT-verlenging waargenomen, die geassocieerd kunnen zijn met torsades de pointes, hoewel er geen conclusief oorzakelijk verband is met het gebruik van dit geneesmiddel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Postbus 97 1000 Brussel Madou Website: www.eenbijwerkingmelden.be E-mail: adr@fagg.be	
---	--

4.9 Overdosering

Bij gevallen van acute vrijwillige of accidentele overdosering van Leponex waarvan informatie over de evolutie bekend is, bedraagt de mortaliteit tot nog toe ongeveer 12%. De meeste fatale gevallen waren geassocieerd met hartfalen of slikpneumonie en hebben zich voorgedaan bij doses hoger dan 2.000 mg. Er zijn gevallen bekend van patiënten die een overdosering van meer dan 10.000 mg hebben overleefd. Maar bij sommige volwassenen, vooral personen die nooit Leponex hadden ingenomen, zijn gevallen beschreven van levensbedreigend coma na inname van een dosis van slechts 400 mg en er is zelfs een geval met fatale afloop bekend. Bij jonge kinderen resulteerde de inname van 50 tot 200 mg in een sterke sedatie of coma zonder fatale afloop.

Tekenen en symptomen

Slaperigheid, lethargie, areflexie, coma, verwardheid, hallucinaties, agitatie, wanen, extrapiramidale symptomen, hyperreflexie, convulsies; verhoogde speekselsecretie, mydriasis, wazig zicht, thermolabiliteit, hypotensie, collaps, tachycardie, hartritmestoornissen, slikpneumonie, dyspneu, ademhalingsdepressie of -insufficiëntie.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor Leponex.

Maagspoeling en/of toediening van actieve kool binnen 6 uur na inname van het geneesmiddel. Peritoneale en hemodialyse zullen waarschijnlijk niet helpen. Symptomatische behandeling onder continue monitoring van het hart, bewaking van de ademhaling, monitoring van de elektrolyten en zuur-basehuishouding. Bij de behandeling van hypotensie wordt het best geen adrenaline gebruikt gezien de mogelijkheid van "omgekeerd-adrenaline-effect".

Een nauwgezette medische bewaking is aangewezen gedurende minstens 5 dagen gezien de mogelijkheid van late reacties.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Samenvatting van de productkenmerken

Farmacotherapeutische categorie: antipsychotica; diazepines, oxazepines en thiazepines, ATC-code N05A H02

Werkingsmechanisme

Leponex is een antipsychoticum dat verschilt van de klassieke antipsychotica.

In farmacologische experimenten veroorzaakt Leponex geen katalepsie en remt het door apomorfine of amfetamine opgewekte stereotype gedrag niet. Het heeft maar een zwakke dopaminereceptorblokkerende werking op de D₁-, D₂-, D₃- en D₅-receptoren, maar is zeer actief op de D₄-receptor.

Farmacodynamische effecten

Naast krachtige antialfa-adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en arousalreactieremmende effecten heeft Leponex ook antiserotoninerge eigenschappen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinisch veroorzaakt Leponex snel sterke sedatie en heeft het antipsychotische effecten bij schizofrene patiënten die niet reageren op andere geneesmiddelen. In dergelijke gevallen is vooral in kortetermijnstudies bewezen dat Leponex zowel de positieve als de negatieve symptomen van schizofrenie vermindert. In een open klinische studie bij 319 therapieresistente patiënten die gedurende 12 maanden werden behandeld, werd een klinisch relevante verbetering waargenomen bij 37% van de patiënten binnen een week behandeling en bij nog eens 44% van de patiënten na 12 maanden. Verbetering werd gedefinieerd als een daling van de Brief Psychiatric Rating Scale Score met ongeveer 20% ten opzichte van de beginwaarde. Ook werd een verbetering van sommige aspecten van de cognitieve disfunctie beschreven.

In vergelijking met klassieke antipsychotica veroorzaakt Leponex minder ernstige extrapiramidale reacties zoals acute dystonie, parkinsonachtige bijwerkingen en akathisie. In tegenstelling tot de klassieke antipsychotica veroorzaakt Leponex weinig of geen stijging van de prolactinespiegel en veroorzaakt het dus geen bijwerkingen zoals gynaecomastie, amenorroe, galactorroe en impotentie.

Granulocytopenie en agranulocytose zijn potentieel ernstige bijwerkingen van Leponex. Hun incidentie wordt geraamd op respectievelijk 3% en 0,7%. Gezien dat risico mag Leponex enkel worden gebruikt bij therapieresistente patiënten of patiënten met een ziekte van Parkinson die een psychose ontwikkelen, als andere behandelingsstrategieën geen resultaat opleveren (zie rubriek 4.1), en bij wie het bloedbeeld regelmatig kan worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Leponex per os wordt voor 90 tot 95% geabsorbeerd. Voedsel heeft geen invloed op de mate of de snelheid van absorptie.

Leponex ondergaat een matig eerstestapagemetabolisme, wat resulteert in een absolute biologische beschikbaarheid van 50 tot 60%.

Distributie

Samenvatting van de productkenmerken

In evenwichtstoestand bij toediening tweemaal daags worden de piekbloedspiegels bereikt na gemiddeld 2,1 uur (spreiding 0,4 tot 4,2 uur) en is het distributievolume 1,6 l/kg. Leponex bindt voor ongeveer 95% aan de plasmaproteïnen.

Biotransformatie/metabolisme

Leponex wordt voordat het wordt uitgescheiden bijna volledig gemetaboliseerd door CYP1A2 en CYP3A4 en in enige mate door CYP2C19 en CYP2D6. Van de belangrijkste metabolieten blijkt enkel de demethylmetabool actief te zijn. Zijn farmacologische effecten lijken op die van clozapine, maar zijn veel zwakker en korter.

Eliminatie

Het kent een bifasische eliminatie met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 12 uur (spreiding 6 tot 26 uur). Na een eenmalige dosis van 75 mg was de gemiddelde terminale halfwaardetijd 7,9 uur; die steeg tot 14,2 uur als de evenwichtstoestand werd bereikt na toediening van 75 mg/d gedurende minstens 7 dagen.

Er worden slechts sporen onveranderd geneesmiddel teruggevonden in de urine en de feces, ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt als metabolieten uitgescheiden in de urine en 30% in de stoelgang.

Lineariteit/non-lineariteit

Een verhoging van de dosering van 37,5 tot 75 mg en 150 mg tweemaal daags resulteerde in evenwichtstoestand in een lineaire dosisgebonden stijging van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) en van de maximale en de minimale plasmaconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel (zie rubriek 4.6 voor de reproductietoxiciteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Povidon K30
Talk
Maiszetmeel
Lactosemonohydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Samenvatting van de productkenmerken

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 of PVC/PE/PVDC/ aluminium blisterverpakking
Verpakkingsgrootte: 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100 tabletten.
Ziekenhuisverpakking: 500 (10x50) en 5.000 (100x50) tabletten.

Geperforeerde PVC/PVDC/aluminium of PVC/PE/PVDC/aluminium
eenheidsblisterverpakking
Verpakkingsgrootte: 7x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 84x1, 98x1, 100x1
tabletten.
Ziekenhuisverpakking: 500 (10x50x1) and 5000 (100x50x1) tabletten.

Witte polyethyleen (PE) flessen met polypropyleen (PP) verzegelde kindveilige 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

Viatrix Healthcare
Terhulpseseenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Blisterverpakking: BE167413
Fles: BE273987

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 December 1994
Datum van laatste verlenging: 13 Mei 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 02/2023
Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2023