SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 aanvankelijk normale neutrofielenwaarden (absoluut aantal neutrofielen; ANC) vertonen van ≥ 1500/mm^3 (1,5x10^9/l) in de algemene populatie en ≥ 1000/mm^3 (1,0x10^9/l) bij patiënten met bevestigde benigne etnische neutropenie (BEN), en**
- **bij wie regelmatige bepaling van het absolute aantal neutrofielen (ANC) als volgt kan worden uitgevoerd: wekelijks tijdens de eerste 18 weken van de behandeling, en daarna maandelijks gedurende de volgende 34 weken (d.w.z. tot het einde van het eerste behandeljaar). Na twaalf maanden moeten de ANC-controles worden teruggebracht tot eenmaal per twaalf weken als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden moet eenmaal per jaar een ANC bepaling worden gedaan, op voorwaarde dat er in de twee voorgaande jaren geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd. Wanneer er klachten of verschijnselen van infectie optreden (bijv. koorts, keelpijn, mond /keelzweren), moet onmiddellijk een ANC-bepaling worden gedaan. Bij oudere patiënten en na toevoeging van valproïnezuur aan clozapine moeten aanvullende ANC-bepalingen worden overwogen, vooral tijdens de aanvangsperiode. (zie de rubrieken 4.4 en 4.5).**

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de vereiste veiligheidsmaatregelen. Bij elk consult moet een patiënt die Leponex krijgt, erop worden gewezen dat onmiddellijk contact met de behandelend arts moet worden opgenomen als enige vorm van infectie zich begint te ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of keelpijn, alsook aan andere tekenen van infectie, welke op neutropenie kunnen duiden. (zie rubriek 4.4).

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

<u>Myocarditis</u>
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 gelijken 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.

Het starten van de behandeling met Leponex moet worden beperkt tot patiënten met een ANC van ≥ 1500/mm^3 (1,5x10^9/l) binnen de gestandaardiseerde normale waarden.

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.

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 ontwenningsverschijnselen (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 Leponex 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 Leponex aan patiënten met leverinsufficiëntie en de leverfunctietests moeten dan regelmatig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Er werden geen pediatrische studies uitgevoerd. De veiligheid en de werkzaamheid van Leponex bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar zijn nog niet vastgesteld. Leponex 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
Leponex 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.
- 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

Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's)
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemisch symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kan zijn, is gemeld in verband met clozapine (zie rubriek 4.8).
Patiënten dienen op de hoogte te worden gebracht van de tekenen en symptomen van DRESS en nauwlettend te worden gecontroleerd.
Als er zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reactie, moet het gebruik van clozapine onmiddellijk worden stopgezet en dient (al naargelang het geval) een alternatieve behandeling te worden overwogen.
Als de patiënt tijdens het gebruik van clozapine DRESS heeft ontwikkeld, mag de behandeling met clozapine op geen enkel moment worden hervat.

Agranulocytose
Leponex kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en het sterftecijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen, zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van controle op het absolute aantal neutrofielen (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 geindiceerd is zoals uiteengezet in rubriek 4.1 en:

- aanvankelijk normale neutrofielenwaarden (absoluut aantal neutrofielen; ANC) vertonen van ≥ 1500/mm^3 (1,5x10^9/l) in de algemene populatie en ≥ 1000/mm^3 (1,0x10^9/l) bij patiënten met bevestigde benigne etnische neutropenie (BEN), en
- patiënten waarbij regelmatige bepaling van het ANC kan worden uitgevoerd: wekelijks gedurende de eerste 18 weken en daarna maandelijks gedurende de volgende 34 weken. Na twaalf maanden moet het ANC om de twaalf weken worden gecontroleerd, als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden hoeft het ANC slechts eenmaal per jaar te worden bepaald, als er in de voorafgaande twee jaar geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.

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.

Onmiddellijke stopzetting van Leponex is verplicht als het ANC lager is dan 1000/mm^3 (1,0x10^9/l) op enig moment tijdens de behandeling met Leponex.
Patiënten bij wie de behandeling met Leponex is stopgezet vanwege een deficiënt ANC, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan Leponex.

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 beenmergaandoeningen mogen alleen worden behandeld als de voordelen opwegen tegen het risico. Ze moeten zorgvuldig worden nagekeken door een hematoloog alvorens Leponex te starten.

Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN); behandeling met Leponex kan uitsluitend worden gestart met instemming van een hematoloog (zie de rubriek 'Patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN)').

Controle van het absoluut aantal neutrofielen (ANC)
De bloedceldifferentiatie moet binnen tien dagen vóór aanvang van de behandeling met Leponex worden bepaald om te waarborgen dat alleen patiënten met een ANC van > 1500/mm^3 (1,5x10^9/l) Leponex zullen krijgen. Na de start van de behandeling met Leponex moet het ANC worden gecontroleerd, en wel wekelijks gedurende de eerste 18 weken en vervolgens maandelijks gedurende de volgende 34 weken. Na twaalf maanden moet het ANC om de twaalf weken worden gecontroleerd, als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden hoeft het ANC slechts eenmaal per jaar te worden bepaald, als er in de voorafgaande twee jaar geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.

Controle moet worden voortgezet gedurende de hele behandeling zoals hierboven uiteengezet, en gedurende vier weken na volledige stopzetting van het gebruik van Leponex of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie hieronder, Laag ANC). Bij elk consult moet de patiënt erop worden gewezen dat onmiddellijk contact met de behandelend arts moet worden opgenomen als enige vorm van infectie, koorts, keelpijn of andere griepachtige symptomen zich begint te ontwikkelen. De bloedceldifferentiatie moet onmiddellijk worden bepaald als er klachten of verschijnselen van een infectie optreden.

Laag ANC
Als tijdens de behandeling met Leponex het ANC daalt tot waarden tussen 1500/mm^3 (1,5x10^9/l) en 1000/mm^3 (1,0x10^9/l), dan moet ten minste tweemaal per week hematologische controle worden uitgevoerd tot het ANC is gestabiliseerd binnen een bereik van 1000-1500/mm^3 (1,0-1,5x10^9/l) of hoger. Na stabilisatie en/of herstel moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.

Onmiddellijke stopzetting van de behandeling met Leponex is verplicht als het ANC lager is dan 1000/mm^3 (1,0x10^9/l) tijdens de behandeling met Leponex.
De bloedceldifferentiatie moet dan dagelijks worden bepaald en patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op griepachtige symptomen of andere symptomen die op infectie wijzen. 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 stopzetting van Leponex is een hematologische evaluatie vereist tot hematologische recuperatie.

Tabel 1. Te nemen maatregelen met betrekking tot Leponex op basis van de ANC-waarden voor de algemene populatie

Aantal bloedcellen ANC/mm^3 (/l)	**Te nemen maatregel**
≥ 1500 (≥ 1,5x10^9)	Behandeling met Leponex voortzetten.
1000 - 1500 (1,0x10^9 - 1,5x10^9)	Behandeling met Leponex voortzetten, tweemaal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen, en vervolgens maandelijks na stabilisatie en/of herstel.
< 1000 (< 1,0x10^9)	Behandeling met Leponex onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische afwijking is hersteld, controleren op infectie. De patient niet opnieuw blootstellen.

Als de behandeling met Leponex is stopgezet en ANC tot lager dan 1000/mm^3 (1,0x10^9/l) daalt, dan dient de behandeling van deze aandoening te worden begeleid door een ervaren hematoloog.

Patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN)
Bij patiënten met bevestigde BEN is de gecorrigeerde ANC-drempelwaarde voor het starten of voortzetten van het gebruik van clozapine een ANC van ≥ 1000/mm^3 (1,0 × 10^9/l). Als het ANC tussen 500 en 999/mm^3 (0,5–0,9×10^9/l) ligt, moet tweemaal per week controle plaatsvinden. De behandeling met clozapine moet worden gestaakt als het ANC lager is dan 500/mm^3 (0,5 × 10^9/l).

Tabel 2. Te nemen maatregelen met betrekking tot Leponex op basis van de ANC-waarden voor BEN-patiënten

ANC/mm^3 (/l)	**Te nemen maatregel**
≥ 1000 (≥ 1,0x10^9)	Behandeling met Leponex voortzetten.
500-999 (0,5x10^9-0,9x10^9)	Behandeling met Leponex voortzetten, tweemaal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen, en vervolgens maandelijks na stabilisatie en/of herstel.
< 500 (< 0,5x10^9)	Behandeling met Leponex onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische afwijking is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

Stopzetting van de behandeling om hematologische redenen
Patiënten bij wie de behandeling met Leponex is stopgezet vanwege een deficiënt ANC (zie hierboven), mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan Leponex.

Voorschrijvende artsen worden aangemoedigd van alle patiënten de bloeduitslagen bij te houden en de nodige maatregelen te nemen om te voorkomen dat de patiënt onbedoeld opnieuw wordt blootgesteld. In geval van volledige stopzetting dienen patiënten gedurende vier weken wekelijks te worden gecontroleerd.

Stopzetting van de behandeling om andere redenen
Patiënten die Leponex langer dan twee jaar hebben gekregen zonder dat neutropenie is voorgekomen en bij wie de behandeling is onderbroken vanwege andere oorzaken dan neutropenie, hoeven het wekelijkse controleschema niet toe te passen en kunnen het schema hervatten dat vóór de onderbreking werd gebruikt, ongeacht de duur van de onderbreking (d.w.z. jaarlijkse controle). In geval van volledige stopzetting hoeven deze patiënten niet wekelijks te worden gecontroleerd gedurende vier weken.
Bij patiënten die Leponex tussen 18 weken en twee jaar of langer dan twee jaar hebben gekregen en die een voorgeschiedenis van lichte neutropenie hebben die niet tot onderbreking van de behandeling heeft geleid, evenals bij patiënten bij wie de behandeling gedurende meer dan drie dagen maar minder dan vier weken is onderbroken, moet het ANC gedurende nog eens zes weken wekelijks worden gecontroleerd. Als er geen hematologische afwijking optreedt, kan de controle met tussenpozen van niet meer dan vier weken worden hervat. Als de behandeling met Leponex vier weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en moet de dosis opnieuw worden getitreerd (zie rubriek 4.2). In geval van volledige stopzetting dienen deze patiënten gedurende 4 weken wekelijks te worden gecontroleerd.

Tabel 3 hieronder geeft een overzicht van de ANC-controles na onderbreking van de behandeling met Leponex.

Tabel 3. ANC-controles bij hervatting van clozapine na onderbreking van de behandeling om andere (niet-hematologische) redenen

Duur van de behandeling vóór onderbreking	**Neutropenie-episoden vóór onderbreking**	**Duur van de onderbreking**	**Aanbevolen ANC-controles**
≥ twee jaar	nee	irrelevant	Schema vóór de onderbreking (d.w.z. jaarlijkse controle).
≥ twee jaar	ja	drie dagen tot < vier weken	Wekelijks gedurende zes weken. Indien na die periode geen hematologische afwijking optreedt, moeten controles met tussenpozen van niet meer dan vier weken plaatsvinden.
> 18 weken – twee jaar	ja/nee	drie dagen tot < vier weken	
≥ twee jaar	ja	≥ vier weken	Wekelijks gedurende de volgende 18 weken van de behandeling, vervolgens maandelijks. De dosis moet opnieuw worden getitreerd.
> 18 weken – twee jaar	ja/nee	≥ vier weken	

Overige voorzorgsmaatregelen

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.
Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Lapplactasedeficiëntie 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/mm^3 (3,0x10^9/l); de behandeling mag pas worden hervat als het aantal eosinofielen weer is gedaald tot minder dan 1.000/mm^3 (1,0x10^9/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/mm^3 (50x10^9/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 gelijken 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.

<u>Myocardinfarct</u>
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.

<u>Verlenging van het QT-interval</u>
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.

<u>Cerebrovasculaire bijwerkingen</u>
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 **vergrote 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, appendicitis, 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 de behandeling met Leponex kunnen bij patiënten **tijdelijke temperatuurverhogingen** van meer dan 38 °C optreden, met de hoogste incidentie in de eerste drie weken van de behandeling. Deze koorts is in het algemeen benigne. Soms kan dit gepaard gaan met een toename of afname van het ANC. 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 rekening worden gehouden met de mogelijkheid van **maligne neurolepticasyndroom** (MNS). Als de diagnose MNS wordt bevestigd, dient de behandeling met Leponex onmiddellijk te worden gestopt en dient adequate medische interventie te worden toegepast.

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.

<u>Rebound-, ontwenningseffecten</u>
Acute ontwenningsreacties 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.

<u>Speciale populaties</u>

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 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.

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-iso-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.

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

Er is melding gemaakt van zeldzame maar ernstige aanvallen, waaronder het optreden van aanvallen bij niet-epileptische patiënten, en geïsoleerde gevallen van delirium wanneer Leponex samen met valproïnezuur werd toegediend. Deze effecten zijn mogelijk het gevolg van een farmacodynamische interactie; het mechanisme daarvan is nog niet opgehelderd.

Gelijktijdige behandeling van clozapine en valproïnezuur kan het risico op neutropenie en door clozapine geïnduceerde myocarditis verhogen. Indien gelijktijdig gebruik van clozapine met valproïnezuur noodzakelijk is, is zorgvuldige controle vereist.

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-antiaritmica, 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 4 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste medicamenteuze interacties met Leponex. De lijst is niet exhaustief.

Tabel 4: Verwijzing naar de frequentste medicamenteuze interacties met Leponex

Geneesmiddel	**Interacties**	**Commentaar**
Geneesmiddelen die het beenmerg onderdrukken (bv. carbamazepine, chlooramfenicol, sulfonamiden (bv. cotrimoxazol), pyrazolonanalgetica (bv. fenylbutazon), 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 antisympathicomimetische 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 van de plasmaproteïnen	De patiënten moeten worden gevolgd op het optreden van bijwerkingen van de stoffen, en de doses van de eiwitgebonden stoffen

		moeten zo nodig worden aangepast.
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een behandeling met Leponex 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, ciprofloxacine, 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 Leponex) 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
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 uitsluitsel. 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 lymfestelsel
De ontwikkeling van granulocytopenie en agranulocytose is een inherent risico van behandeling met Leponex. Hoewel agranulocytose bij stopzetting van de behandeling in het algemeen omkeerbaar is, kan het leiden tot sepsis met mogelijk een fatale afloop. Omdat onmiddellijke stopzetting van de behandeling nodig is ter voorkoming van de ontwikkeling van levensbedreigende agranulocytose, is controle van het ANC verplicht (zie rubriek 4.4). Tabel 5 vat de geraamde incidentie van agranulocytose samen naargelang de behandelingsperiode.

Tabel 5: Geraamde incidentie van agranulocytose[1]

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 recidiveerde 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, 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 hartritmestoornissen, 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, hartritmestoornissen, 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.

<u>Bloedvataandoeningen</u>
Er werden zeldzame gevallen van trombo-embolie gerapporteerd.

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

<u>Maagdarmstelselaandoeningen</u>
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.

<u>Lever- en galaandoeningen</u>
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.

<u>Nier- en urinewegaandoeningen</u>
Er werden geïsoleerde gevallen van acute interstitiële nefritis gerapporteerd bij behandeling met Leponex.
<u>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</u>
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 ontwenningsreacties gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm:

De onderstaande tabel (tabel 6) vat de bijwerkingen samen die spontaan of tijdens klinische studies werden gerapporteerd.

Tabel 6: 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 (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥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*

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend:	Hematologische maligniteit

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*, rustelozebenensydroom*

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, neusstuwing*
Maagdarmstelselaandoeningen	
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*, appendicitis***
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Pancreatitis, hepatitis, cholestatische 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, cholestatische 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 erythematodes*
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 uit postmarketing ervaring via spontane meldingen en literatuurcasussen.
**Deze bijwerkingen waren soms fataal.

*** Waaronder appendicitis geperforeerd.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hematologische maligniteit
Epidemiologische studies hebben een cumulatief dosis- en tijdsafhankelijk verband aangetoond tussen clozapine en hematologische maligniteit. In een groot cohortonderzoek was het absolute risico op het ontwikkelen van een hematologische maligniteit 61 gevallen per 100.000 persoonsjaren bij met clozapine behandelde patiënten, versus 41 gevallen per 100.000 persoonsjaren bij patiënten die andere antipsychotica kregen, overeenkomend met 0,7% bij gebruikers van clozapine versus 0,5% in de andere groep, gedurende een gemiddelde follow-up van 12,3 jaar. Een hoge cumulatieve blootstelling aan clozapine hield verband met een aangepaste oddsratio (aOR) van 3,35 (95%-BI: 2,22–5,05) en een behandelingsduur van ≥ 5 jaar met een aOR van 2,94 (95%-BI: 2,07–4,17). Een cumulatieve dosis-responsrelatie werd ook waargenomen voor lymfoom, met een aOR van 4,06 (95%-BI: 2,60–6,33) bij dezelfde cumulatieve dosisdrempel. De mate waarin hematologische controle van met clozapine behandelde patiënten kan bijdragen aan deze schattingen is niet bekend.

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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.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

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 D_1-, D_2-, D_3- en D_5 -receptoren, maar is zeer actief op de D_4-receptor.

Farmacodynamische effecten
Naast krachtige antialfa-adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en arousalreactie-remmende 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 eerstepassagemetabolisme, wat resulteert in een absolute biologische beschikbaarheid van 50 tot 60%.
Distributie
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 demethylmetaboliet actief te zijn. Zijn farmacologische effecten gelijken 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

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

Viatris Healthcare
Terhulpsesteenweg 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

02/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 06/2026