



De Belgische gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Leronex. Het verplicht plan voor risicobeperking in België en Luxemburg, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Leronex te waarborgen (RMA-versie 05/2025).



Leronex

**25 mg, 100 mg en 200 mg TABLETTEN
(clozapine)**

LEIDRAAD VOOR DE VOORSCHRIJVER

Dit document is bedoeld om gezondheidsbeoefenaars te helpen Leronex voor te schrijven en de risico's van agranulocytose, myocarditis en cardiomyopathie te begrijpen, en de juiste maatregelen om hun voorkomen en ernst te minimaliseren. Dit document mag alleen als leidraad worden gebruikt.

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Lees voor de volledige informatie aandachtig de SKP vooraleer Leronex (clozapine) voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel".





INHOUD

Deze leidraad bevat aanbevelingen voor het voorschrijven en het gebruik van Leponex 25 mg, 100 mg of 200 mg tabletten om het risico op nevenwerkingen te beperken:

- Inhoud
- Indicaties
- Melding van bijwerkingen van Leponex
- Aanbevelingen voor de patiënt

INDICATIES

Leponex is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van:

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.

De toediening van Leponex kan agranulocytose, myocarditis en cardiomyopathie veroorzaken. Voorschrijvende artsen moeten zich volledig houden aan de vereiste veiligheidsmaatregelen.

Om deze reden worden de volgende voorzorgsmaatregelen aanbevolen om het risico op bijwerkingen te minimaliseren.

Agranulocytose

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 en
 - die bij aanvang een normaal aantal leukocyten hebben (aantal 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
 - waarbij regelmatig een hematologische monitoring kan uitgevoerd worden (zie lager).
- **Clozapine mag niet voorgeschreven worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van agranulocytose op Leponex of van toxische of idiosyncratische granulocytopenie/agranulocytose (niet te wijten is aan vroegere chemotherapie). Een behandeling met Leponex mag niet worden gestart tegelijk met stoffen die agranulocytose kunnen veroorzaken.**

➤ **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.**
 - 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 ($WBC \geq 3.500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) en neutrofielen $\geq 2.000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$)) Leponex zullen krijgen.
- Na het starten van Leponex **dient het aantal WBC en neutrofielen (ANC) regelmatig te 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 of tot hematologisch herstel.
- Als het aantal WBC tijdens behandeling met Leponex daalt tot tussen $3.500/mm^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) en $3.000/mm^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) of als het aantal neutrofielen daalt tot tussen $2.000/mm^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) en $1.500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$), dient het bloedbeeld minstens tweemaal per week te worden gecontroleerd tot het aantal WBC en neutrofielen stabiliseert binnen respectievelijk $3.000-3.500/mm^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/l$) en $1.500-2.000/mm^3$ ($1,5-2,0 \times 10^9/l$) of hoger.
- **De behandeling met 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 lager is dan $1.500/mm^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) 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.

Tabel 1:

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
Witte bloedcellen (WBC)/ mm^3 (/l)	Neutrofielen (ANC)/ mm^3 (/l)	
≥ 3500 ($\geq 3.5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2.0 \times 10^9$)	Leponex voortzetten
Tussen ≥ 3000 en < 3500 ($\geq 3.0 \times 10^9$ en $< 3.5 \times 10^9$)	Tussen ≥ 1500 en < 2000 ($\geq 1.5 \times 10^9$ en $< 2.0 \times 10^9$)	Leponex voortzetten, bloedbeeld tweemaal per week controleren tot WBC en ANC stabiliseren of toenemen.
< 3000 ($< 3.0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1.5 \times 10^9$)	Leponex onmiddellijk stopzetten, dagelijks bloed afnemen tot de hematologische afwijking genezen is, monitoren op infectie. Niet opnieuw Leponex toedienen.

- Patiënten bij wie Leponex werd stopgezet wegens een te laag aantal WBC of neutrofielen mogen geen Leponex meer krijgen.
- **Na stopzetting van Leponex is een hematologische evaluatie vereist tot hematologische recuperatie.** Als Leponex werd stopgezet en als het aantal WBC verder daalt tot minder dan $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) of als het aantal neutrofielen daalt tot minder dan $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), **dient dit probleem te worden gevolgd door een ervaren hematoloog.**
- 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.
- 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.

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.

Myocarditis en cardiomyopathie

Leponex kan myocarditis en cardiomyopathie veroorzaken.

- Leponex verhoogt het risico van myocarditis vooral, maar niet alleen tijdens de eerste twee maanden van de behandeling. Een cardiomyopathie trad doorgaans later in de behandeling op. De myocarditis kan in zeldzame gevallen fataal aflopen. Ook werden zeldzame fatale gevallen van cardiomyopathie gerapporteerd.
- 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. 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.
- ECG-veranderingen zoals bij gebruik van andere antipsychotica, zoals ST-segmentdaling en afvlakking of omkering van de T-toppen kunnen wijzen op myocarditis.
- 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)).

- Patiënten met myocarditis of cardiomyopathie ten gevolge van clozapine mogen nooit meer Laponex krijgen.
- Laponex mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met ernstige hartaandoeningen.

Laponex kan ook een toename van het risico op volgende cardiovasculaire pathologieën teweegbrengen : orthostatische hypotensie, myocardinfarct, verlenging van het QT-interval, tromboembolie, pericarditis/pericarduitstorting en circulatoire collaps.

MELDEN VAN BIJWERKINGEN VAN LEPONEX.

Voor België:

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Leponex te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren meldingsfiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde papieren meldingsfiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galilleelaan 5/03– 1210 Brussel of per mail naar: adr@fagg.be.

Voor Luxemburg:

Meldingen van bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Leponex kunnen verstuurd worden naar: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Internet website: www.guichet.lu/pharmacovigilance.

Bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van Leponex kunnen ook gemeld worden bij de afdeling Farmacovigilantie van Viatris, tel. op +32 2/658 61 00 of via een webformulier via de link <https://forms.office.com/r/UrW2AQdZ7S>, of door de QR-code te scannen.



AANBEVELINGEN VOOR PATIËNTEN

Geef een Leponex *Leidraad voor Patiënten* wanneer een patiënt Leponex voorgeschreven krijgt. Geef hen informatie over:

- Het opstarten van de behandeling met Leponex.
- Het verloop van de behandeling met Leponex
- De frequentie van het monitoren van de witte bloedcellen (WBC) en de neutrofielen (ANC)
- Informatie over het verhoogde risico op myocarditis en cardiomyopathie met Leponex en de behandeling ervan.

Bijkomende exemplaren van een *Leidraad voor Patiënten* kunnen besteld worden:

- telefonisch (Viatris België): +32 2 658 61 00
- per e-mail: info.be@viatris.com

