

Leponex kann Agranulozytose verursachen. Die Anwendung ist beschränkt auf:

- schizophrene Patienten, die auf andere Neuroleptika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, oder Patienten mit Psychosen bei Parkinsonerkrankung, wenn andere Behandlungen erfolglos waren (siehe Abschnitt 4.1),
- Patienten, die zu Beginn ein normale Befunde der neutrophilen Granulozyten aufweisen, d.h. eine absolute Neutrophilenzahl [ANC] $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) in der Allgemeinbevölkerung und $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) bei Patienten mit bestätigter gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN) und
- Patienten, bei denen regelmäßige Kontrollen der absoluten Neutrophilenzahlen (ANC) nach folgendem Schema durchgeführt werden können: wöchentlich während der ersten 18 Therapiewochen, dann monatlich für die nachfolgenden 34 Wochen (d. h. bis zum Abschluss des ersten Behandlungsjahres). Wenn nach 12 Monaten keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die Häufigkeit der ANC-Überwachung auf einmal alle 12 Wochen reduziert werden. Nach 24 Monaten sollte eine ANC-Kontrolle einmal jährlich vorgenommen werden, vorausgesetzt, dass in den vorangegangenen zwei Jahren keine Neutropenie aufgetreten ist. Wenn während der Behandlung eine leichte Neutropenie aufgetreten ist, die sich anschließend stabilisiert hat und/oder abgeklungen ist, sollte während der gesamten Behandlung monatlich eine ANC-Überwachung durchgeführt werden. Eine ANC-Kontrolle muss unverzüglich durchgeführt werden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Infektion auftreten (z. B. Fieber, Halsschmerzen oder Mund-/Rachenulzera). Eine zusätzliche ANC-Kontrolle sollte bei älteren Patienten und nach zusätzlicher Gabe von Valproinsäure zu Clozapin, insbesondere während der Einleitungsphase, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Der verschreibende Arzt muss die geforderten Sicherheitsmaßnahmen in vollem Umfang erfüllen. Bei jeder Konsultation muss der Patient, der Leponex erhält, daran erinnert werden, den Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit muss auf Grippe-ähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen einer Infektion, die Anzeichen einer Neutropenie sein können, gerichtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leponex darf nur unter strikter medizinischer Überwachung angewendet werden unter Beachtung der behördlichen Empfehlungen.

Myokarditis

Die Anwendung von Clozapin ist mit dem erhöhten Risiko einer Myokarditis verbunden, die in seltenen Fällen tödlich verlaufen ist. Insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung ist von einem erhöhten Risiko auszugehen. Selten wurden auch tödliche Fälle einer Kardiomyopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie besteht bei Patienten, die, insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung, eine persistierende Ruhetachykardie und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z.B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder Myokardinfarkt-ähnliche Symptome entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie ist Leponex sofort abzusetzen und der Patient unverzüglich zu einem Kardiologen zu überweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer bestehenden oder vorbekannten Clozapin-induzierten Myokarditis oder Kardiomyopathie dürfen nicht wieder mit Clozapin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leponex 100 mg - Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 100 mg Clozapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: enthält auch 192,0 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Leponex 100 mg: Runde, flache, gelbe Tablette mit abgeschrägter Kante und der Prägung „Z/A“ sowie Teilerbe auf der einen und der Prägung „CLOZ“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung therapieresistenter Schizophrenie

Leponex ist zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie und schizophrener Patienten angezeigt, die mit schweren, nicht zu behandelnden neurologischen unerwünschten Reaktionen auf andere Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums reagieren.

Therapieresistenz ist definiert als Ausbleiben befriedigender klinischer Besserung trotz Verwendung angemessener Dosen von mindestens zwei verschiedenen Neuroleptika, einschließlich eines atypischen Neuroleptikums, die für eine angemessene Dauer verabreicht wurden.

Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson

Leponex ist auch bei Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis ist individuell einzustellen. Dem Patienten ist die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu verabreichen. Für Dosierungen, die nicht mit dieser Stärke möglich/ praktikabel sind, stehen andere Stärken zur Verfügung. Um das Risiko einer Hypotonie, eines Krampfanfalls und einer Sedierung zu minimieren, ist eine vorsichtige Titration und ein Dosierungsschema mit mehreren Einzeldosen notwendig.

Die Behandlung mit Leponex darf nur bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl (ANC) von $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) innerhalb standardisierter Normalwerte begonnen werden.

Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die mit Leponex pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen eingehen können wie z.B. Benzodiazepine oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, ist eine Dosisanpassung vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Wechsel von anderen Neuroleptika auf Leponex

Es wird grundsätzlich nicht empfohlen, Leponex in Kombination mit anderen Neuroleptika zu verwenden. Wenn eine Therapie mit Leponex bei Patienten begonnen werden soll, die bereits andere orale Neuroleptika einnehmen, wird empfohlen, die Behandlung mit den anderen Neuroleptika vorher durch schrittweise Dosisreduktion zu beenden.

Folgende Dosierungen werden empfohlen:

Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie

Beginn der Therapie

Die Initialdosis sollte 12,5 mg ein- oder zweimal am ersten Tag betragen, gefolgt von 25 mg ein- oder zweimal am zweiten Tag. Bei guter Verträglichkeit kann die tägliche Dosis anschließend langsam in Schritten von 25 bis 50 mg gesteigert werden bis zur Erreichung einer Dosierung von bis zu 300 mg/Tag innerhalb von 2 – 3 Wochen. Danach kann die tägliche Dosis, falls notwendig, in halbwochentlichen oder vorzugsweise wöchentlichen Schritten um 50 – 100 mg gesteigert werden.

Therapeutischer Dosissbereich

Bei den meisten Patienten kann eine antipsychotische Wirksamkeit bei Dosen von 200 – 450 mg täglich, auf mehrere Einzeldosen verteilt, erwartet werden. Die tägliche Gesamtdosis kann auf unterschiedlich hohe Einzeldosen mit einer höheren Dosis am Abend aufgeteilt werden.

Maximaldosis

Für einen optimalen therapeutischen Nutzen können einige Patienten höhere Dosen benötigen, die in vorsichtigen Schritten (nicht über 100 mg) bis auf 900 mg/Tag angehoben werden können. Jedoch muss das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen bei Dosen über 450 mg/Tag (insbesondere Krampfanfälle) bedacht werden.

Erhaltungsdosis

Nach Erreichung des maximalen therapeutischen Nutzens können viele Patienten wirksam mit niedrigeren Dosen behandelt werden. Eine vorsichtige Titration nach unten wird daher empfohlen. Die Behandlung sollte über mindestens 6 Monate fortgesetzt werden. Bei Dosen nicht über 200 mg täglich genügt eventuell eine einmalige Gabe am Abend.

Beendigung der Therapie

Ist eine Beendigung der Leponex-Therapie geplant, so wird die schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 1 - 2 Wochen empfohlen. Wenn Leponex abrupt abgesetzt werden muss (z.B. bei einer Leukopenie), ist der Patient sorgfältig hinsichtlich des Auftretens von Entzugserscheinungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Wiederaufnahme der Therapie

Wenn die letzte Leponex-Dosis mehr als 2 Tage zurückliegt, sollte die Behandlung wieder mit 12,5 mg ein- oder zweimal am ersten Tag beginnen. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis bis zum therapeutischen Dosissbereich rascher gesteigert werden, als dies für die Erstbehandlung empfohlen wird. Bei Patienten, bei denen früher bei der Initialdosis ein Herz- oder Atemstillstand aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.4) und die anschließend dennoch erfolgreich auf die therapeutische Dosis titriert werden konnten, muss die erneute Titration mit extremer Vorsicht durchgeführt werden.

Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie

Beginn der Therapie

Die Initialdosis darf 12,5 mg täglich in einer einmaligen Dosis am Abend nicht überschreiten. Die nachfolgenden Dosiserhöhungen müssen in Schritten von 12,5 mg vorgenommen werden mit höchstens zwei Schritten pro Woche bis zu maximal 50 mg, einer Dosis, die nicht vor dem Ende der zweiten Woche erreicht werden darf. Die tägliche Gesamtdosis sollte vorzugsweise in einer Einmaldosis am Abend gegeben werden.

Therapeutischer Dosissbereich

Die durchschnittliche wirksame Dosis beträgt üblicherweise 25 – 37,5 mg täglich. Falls die Behandlung mit einer Dosis von 50 mg über mindestens eine Woche keine ausreichende Wirksamkeit zeigt, kann die Dosierung vorsichtig in Schritten von 12,5 mg/Woche angehoben werden.

Maximaldosis

Eine Dosis von 50 mg/Tag sollte nur in Ausnahmefällen, die Maximaldosis von 100 mg täglich darf nie überschritten werden.

Dosiserhöhungen sollten begrenzt oder aufgeschoben werden, wenn orthostatische Hypotension, übermäßige Sedierung oder Verwirrungszustände auftreten. Während der ersten Wochen der Behandlung sollte der Blutdruck kontrolliert werden.

Erhaltungsdosis

Nach einer vollständigen Remission der psychotischen Symptome über mindestens 2 Wochen ist eine Erhöhung der Anti-Parkinson-Medikation möglich, wenn dies auf Grund des motorischen Status angezeigt ist. Wenn hierbei die psychotischen Symptome erneut auftreten, kann die Dosis von Laponex in Schritten von 12,5 mg/Woche bis zur Maximaldosis von 100 mg/Tag erhöht werden. Die Gabe erfolgt in einer Einmaldosis oder auf zwei Einzeldosen verteilt (siehe oben).

Beendigung der Therapie

Eine schrittweise Reduzierung der Dosis in Schritten von 12,5 mg über eine (besser zwei) Wochen wird empfohlen.

Bei Auftreten einer Neutropenie oder Agranulozytose muss die Behandlung sofort beendet werden, wie in Abschnitt 4.4 beschrieben. In diesem Fall ist eine sorgfältige psychiatrische Überwachung des Patienten geboten, da die Symptome schnell wieder auftreten können.

Besondere Patientengruppen

Lebererkrankung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung soll Laponex mit Vorsicht angewendet werden, einhergehend mit einer regelmäßigen Kontrolle der Leberfunktionstests (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Laponex wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit. Eine Anwendung in dieser Gruppe sollte daher nicht erfolgen, bis weitere Daten vorliegen.

Ältere Patienten (≥60 Jahre)

Zu Beginn der Behandlung wird eine besonders niedrige Dosis (12,5 mg als Einmaldosis am ersten Tag) empfohlen. Die anschließende Dosissteigerung sollte höchstens 25 mg pro Tag betragen.

Art der Anwendung

Laponex wird oral eingenommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten, bei denen keine regelmäßigen Blutuntersuchungen durchgeführt werden können.
- Toxische oder idiosynkratische Granulozytopenie/Agranulozytose in der Vorgeschichte (Ausnahme: Granulozytopenie/Agranulozytose nach vorheriger Chemotherapie).
- Laponex-induzierte Agranulozytose in der Vorgeschichte.
- Eine Behandlung mit Laponex darf nicht durchgeführt werden, bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die möglicherweise eine Agranulozytose hervorrufen können; von der

- gleichzeitigen Anwendung von Depot-Neuroleptika wird abgeraten.
- Schädigung der Knochenmarkfunktion.
- Ungenügend kontrollierte Epilepsie.
- Alkoholische und andere vergiftungsbedingte Psychosen, Arzneimittelintoxikationen, komatöse Zustände.
- Kreislaufkollaps und/oder ZNS-Depression jeglicher Genese.
- Schwere Erkrankungen der Niere oder des Herzens (z.B. Myokarditis).
- Aktive Lebererkrankungen, die mit Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Ikterus einhergehen, progressive Lebererkrankungen, Lebersversagen.
- Paralytischer Ileus.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Hautreaktionen

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), das lebensbedrohlich oder tödlich sein kann, wurde im Zusammenhang mit Clozapin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sind über die Anzeichen und Symptome von DRESS zu informieren und engmaschig zu überwachen. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktion hinweisen, ist die Behandlung mit Clozapin unverzüglich zu beenden und eine alternative Behandlung zu erwägen (sofern angemessen).

Wenn der Patient unter Einnahme von Clozapin ein DRESS-Symptom entwickelt hat, darf die Behandlung mit Clozapin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Agranulozytose

Leponex kann Agranulozytose hervorrufen. Die Inzidenz von Agranulozytosen und die Letalität der Agranulozytosen hat seit Einführung der Überwachung der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) deutlich abgenommen. Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sind daher zwingend erforderlich und müssen in Übereinstimmung mit den behördlichen Empfehlungen durchgeführt werden.

Wegen des Risikos, das mit der Gabe von Leponex verbunden ist, darf das Arzneimittel nur bei solchen Patienten angewendet werden, die unter die Einschränkungen, die im Abschnitt 4.1 aufgeführt sind, fallen und

- die zu Beginn normale Befund der neutrophilen Granulozyten aufweisen, d.h. eine absolute Neutrophilenzahl [ANC] $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) in der Allgemeinbevölkerung und $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) bei Patienten mit bestätigter gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN), und
- bei denen regelmäßige Kontrollen der ANC durchgeführt werden können: wöchentlich während der ersten 18 Wochen und anschließend monatlich über die nächsten 34 Wochen. Wenn nach 12 Monaten im ersten Jahr keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die ANC alle 12 Wochen kontrolliert werden. Wenn nach 24 Monaten in den vorangegangenen zwei Jahren keine Neutropenie aufgetreten ist, muss die ANC nur einmal jährlich kontrolliert werden. Wenn während der Behandlung eine leichte Neutropenie aufgetreten ist, die sich anschließend stabilisiert hat und/oder abgeklungen ist, sollte während der gesamten Behandlung monatlich eine ANC-Überwachung durchgeführt werden.

Vor Beginn der Clozapin-Therapie muss bei den Patienten eine Blutbildkontrolle (siehe „Agranulozytose“), eine Anamnese und eine sorgfältige körperliche Untersuchung durchgeführt werden. Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte oder verdächtigen kardialen Befunden bei der körperlichen Untersuchung sollten an einen Facharzt für weitere Untersuchungen, die auch ein EKG beinhalten sollten, überwiesen werden. Solche Patienten sollten nur mit Clozapin behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko eindeutig überwiegt (siehe Abschnitt 4.3). Der behandelnde Arzt sollte die Durchführung eines EKG vor Beginn der Behandlung in Betracht ziehen.

Die erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen müssen durch den verschreibenden Arzt in vollem Umfang erfüllt werden.

Vor Beginn der Behandlung muss der Arzt nach bestem Wissen sicherstellen, dass nicht zu einem früheren Zeitpunkt bereits unerwünschte hämatologische Reaktionen auf Clozapin beim Patienten aufgetreten sind, die den Abbruch der Behandlung erfordert haben. Die Verschreibungen sollen nicht für einen längeren Zeitraum als das Intervall zwischen zwei Blutbildkontrollen ausgestellt werden.

Leponex muss sofort abgesetzt werden, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung die ANC kleiner als $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) ist. Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Leponex wegen der Abnahme der ANC abgebrochen wurde, darf Leponex nicht erneut wieder angewendet werden.

Bei jeder Konsultation muss der Patient, der Leponex erhält, daran erinnert werden, den Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf Grippe-ähnliche Beschwerden wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen von Infektionen gerichtet werden, die Anzeichen einer Neutropenie sein können. Patienten und ihre Betreuer müssen darüber informiert werden, dass bei Auftreten eines dieser Symptome eine sofortige Blutbildkontrolle durchgeführt werden muss. Jeder Arzt, der Leponex verschreibt, ist angehalten, Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Blutbildkontrollen aller Patienten zu führen und alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine versehentliche erneute Gabe von Leponex in der Zukunft zu verhindern.

Patienten mit primären Funktionsstörungen des Knochenmarks in der Vorgeschichte dürfen nur mit Leponex behandelt werden, wenn der Nutzen das Risiko eindeutig überwiegt. Sie müssen vor Beginn der Behandlung sorgfältig durch einen Hämatologen untersucht werden.

Patienten mit gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN), müssen besonders beobachtet werden. Sie können nur mit Einverständnis eines Hämatologen mit Leponex behandelt werden (siehe Abschnitt „Patienten mit gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN)“).

Kontrollen der absoluten Neutrophilenzahl (ANC)

Vor Behandlungsbeginn ist das Differentialblutbild zu kontrollieren. Die Kontrolle des Blutbildes darf dabei nicht länger als 10 Tage zurückliegen, um sicher zu stellen, dass nur Patienten mit normaler $\text{ANC} \geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) Leponex erhalten. Nach Beginn der Therapie müssen die regelmäßigen Kontrollen der ANC wöchentlich während der ersten 18 Wochen danach über die nächsten 34 Wochen monatlich durchgeführt werden. Wenn nach 12 Monaten im ersten Jahr keine Neutropenie aufgetreten ist, sollte die ANC alle 12 Wochen kontrolliert werden. Wenn nach 24 Monaten in den vorangegangenen zwei Jahren keine Neutropenie aufgetreten ist, muss die ANC nur einmal jährlich kontrolliert werden. Wenn während der Behandlung eine leichte Neutropenie aufgetreten ist, die sich anschließend stabilisiert hat und/oder abgeklungen ist, sollte während der gesamten Behandlung monatlich eine ANC-Überwachung durchgeführt werden..

Die Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung, wie zuvor angegeben, und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Leponex erfolgen oder bis zur Wiederherstellung eines normalen Blutbildes (siehe „Niedrige ANC“ unten). Bei jeder Konsultation muss der Patient daran erinnert werden, den behandelnden Arzt bei jeder Art von Infektion, Fieber, Halsschmerzen oder Grippe-ähnlichen Beschwerden, die sich zu entwickeln beginnen, sofort zu kontaktieren. Bei Auftreten dieser Symptome oder Anzeichen einer Infektion muss sofort ein Differenzialblutbild durchgeführt werden.

Niedrige ANC

Wenn während einer Therapie mit Leponex die ANC auf Werte zwischen $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) und $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) sinkt, müssen die Blutbildkontrollen mindestens zweimal wöchentlich durchgeführt werden, bis sich die Werte für die ANC im Bereich von $1\,000 - 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,0 - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) oder darüber stabilisieren. Nach Stabilisierung und/oder Abklingen muss die ANC-Überwachung während der gesamten Behandlung monatlich durchgeführt werden.

Leponex muss sofort abgesetzt werden, wenn während der Behandlung die ANC kleiner als $1\,000/\text{mm}^3$

($1,0 \times 10^9/l$) ist. Das Differentialblutbild muss dann täglich bestimmt werden und die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich Grippe-ähnlicher Symptome oder anderer Anzeichen von Infektionen überwacht werden. Es wird empfohlen, die hämatologischen Werte durch zwei Untersuchungen an zwei aufeinander folgenden Tagen bestätigen zu lassen; Leronex sollte jedoch schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden. Auch nach Absetzen von Leronex sind weitere Blutbildbestimmungen erforderlich, bis das normale Blutbild wiederhergestellt ist.

Tabelle 1. Im Zusammenhang mit Leronex in Abhängigkeit von den ANC-Werten für die Allgemeinbevölkerung zu ergreifende Maßnahmen

Anzahl der Blutkörperchen ANC/mm ³ (/l)	Notwendige Maßnahme
$\geq 1\,500$ ($1,5 \times 10^9$)	Fortsetzung der Leronex-Behandlung
Zwischen $\geq 1\,000$ und $< 1\,500$ ($\geq 1,0$ und $< 1,5 \times 10^9$)	Fortsetzung der Leronex-Behandlung mit zweimaliger Blutbildkontrolle/Woche bis zur Stabilisierung oder Anstieg der Zahl der Blutkörperchen und anschließend monatlich nach Stabilisierung und/oder Abklingen.
$< 1\,000$ ($< 1,0 \times 10^9$)	Sofortiger Abbruch der Leronex-Behandlung, tägliche Blutbildkontrolle bis zur Wiederherstellung des normalen Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten.

Wenn Leronex abgesetzt wurde und die ANC unter $1000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) sinkt, muss ein erfahrener Hämatologe herangezogen werden.

Patienten mit gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN)

Bei Patienten mit bestätigter BEN liegt der angepasste ANC-Schwellenwert für die Aufnahme oder Fortsetzung der Behandlung mit Clozapin bei $ANC \geq 1\,000/mm^3$ ($1,0 \times 10^9/l$). Liegt die ANC zwischen 500 und $999/mm^3$ ($0,5 - 0,9 \times 10^9/l$), muss die Überwachung zweimal wöchentlich erfolgen. Clozapin sollte abgesetzt werden, wenn die ANC unter $500/mm^3$ ($0,5 \times 10^9/l$) fällt.

Tabelle 2. Im Zusammenhang mit Leronex in Abhängigkeit von den ANC-Werten für BEN-Patienten zu ergreifende Maßnahmen

ANC/mm ³ (/l)	Erforderliche Maßnahmen
$\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Fortsetzung der Leronex-Behandlung
$500 - 999$ ($0,5 \times 10^9 - 0,9 \times 10^9$)	Fortsetzung der Leronex-Behandlung mit zweimaliger Blutbildkontrolle/Woche bis zur Stabilisierung oder zum Anstieg der Zahl der Blutkörperchen und anschließend monatlich nach Stabilisierung und/oder Abklingen.
< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Sofortiger Abbruch der Leronex -Behandlung, tägliche Blutbildkontrolle bis zur Wiederherstellung des normalen Blutbildes, Überwachung auf Infektionen. Keine Reexposition des Patienten

Abbruch der Therapie aus hämatologischen Gründen

Bei Patienten, bei denen die Behandlung mit Leronex wegen der Abnahme der ANC (siehe oben) abgebrochen wurde, darf Leronex nicht wieder angewendet werden.

Jeder Arzt, der Leronex verschreibt, ist angehalten, Aufzeichnungen über die Ergebnisse der Blutbildkontrollen aller Patienten zu führen und alle erforderlichen Schritte zu unternehmen, um eine versehentliche erneute Gabe von Leronex zu verhindern. Bei vollständigem Abbruch der Therapie sollten die Patienten 4 Wochen lang wöchentlich überwacht werden.

Abbruch der Therapie aus anderen Gründen

Wird die Therapie bei Patienten, die länger als zwei Jahre mit Leronex behandelt wurden, ohne dass eine Neutropenie auftrat, aus anderen Gründen als einer Neutropenie unterbrochen, muss nicht die wöchentliche Blutbildkontrolle, sondern diejenige Kontrolle, die vor der Unterbrechung erfolgt ist, fortgesetzt werden, unabhängig von der Dauer der Unterbrechung (d. h. jährliche Kontrollen). Bei vollständigem Abbruch der Therapie sollten diese Patienten nicht 4 Wochen lang wöchentlich überwacht

werden.

Bei Patienten, die seit 18 Wochen bis 2 Jahren oder seit mehr als 2 Jahren mit Leponex behandelt werden und bei denen dabei eine leichte Neutropenie auftrat, die nicht zu einer Unterbrechung der Behandlung führte, oder bei Patienten, deren Behandlung für einen Zeitraum von mehr als drei Tagen, aber weniger als vier Wochen, unterbrochen wurde, sollte bei erneuter Einstellung auf Leponex die Kontrolle der ANC in wöchentlichen Abständen über die nächsten 6 Wochen erfolgen. Wenn keine Schädigungen des Blutbildes auftreten, kann das Monitoring in 4-wöchigen Abständen wiederaufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Leponex für 4 Wochen oder länger unterbrochen wurde, ist das Monitoring wöchentlich während der nächsten 18 Wochen vorzunehmen und die Dosis wieder aufzutitrieren (siehe Abschnitt 4.2). Bei vollständigem Abbruch der Therapie sollten diese Patienten 4 Wochen lang wöchentlich überwacht werden.

In der nachstehenden Tabelle 3 ist die ANC-Überwachung nach Unterbrechung der Leponex-Therapie zusammengefasst.

Tabelle 3. ANC-Überwachung bei Wiederaufnahme von Clozapin-Behandlung nach Unterbrechung aus anderen Gründen (nicht hämatologisch)

Behandlungsdauer vor Unterbrechung	Neutropenie-Episoden vor Unterbrechung	Dauer der Unterbrechung	Empfohlene ANC-Überwachung
≥ 2 Jahre	Nein	Nicht relevant	Vor der Unterbrechung angewandtes Kontrollschema (d. h. jährliche Kontrollen).
≥ 2 Jahre	Ja	3 Tage bis < 4 Wochen	Wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Wochen. Wenn nach Ablauf dieses Zeitraums keine Auffälligkeiten im Blutbild auftreten, ist eine Kontrolle in Abständen von höchstens 4 Wochen durchzuführen.
> 18 Wochen – zwei Jahre	Ja/Nein	3 Tage bis < 4 Wochen	
≥ 2 Jahre	Ja	≥ 4 Wochen	Wöchentlich über die nächsten 18 Behandlungswochen, dann monatlich sowie Auftitration der Dosis.
> 18 Wochen – zwei Jahre	Ja/Nein	≥ 4 Wochen	

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Eosinophilie

Im Falle einer **Eosinophilie** wird das Absetzen von Leponex empfohlen, wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten über 3000/mm³ ($3,0 \times 10^9/l$) steigt; die Therapie sollte erst wieder begonnen werden, wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten unter 1000/mm³ ($1,0 \times 10^9/l$) gesunken ist.

Thrombozytopenie

Im Falle einer **Thrombozytopenie** wird das Absetzen von Leponex empfohlen, wenn die Zahl der Thrombozyten unter 50 000/mm³ ($50 \times 10^9/l$) sinkt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Während der Behandlung mit Leponex kann **orthostatische Hypotonie**, mit oder ohne

Bewusstlosigkeit, auftreten. Selten wurde über einen vollkommenen Kreislaufkollaps, begleitet von Herzstillstand und/oder Atemstillstand, berichtet. Diese Komplikationen scheinen eher bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen oder anderen Psychopharmaka (siehe Abschnitt 4.5) oder während der Einstellphase und bei schneller Dosissteigerung aufzutreten. In Einzelfällen wurden die erwähnten Komplikationen nach der ersten Dosis von Leronex beobachtet. Daher sollten Patienten, die eine Leronex-Therapie beginnen, engmaschig medizinisch überwacht werden. Bei Patienten mit Morbus Parkinson muss während der ersten Wochen der Behandlung der Blutdruck im Stehen und Liegen gemessen werden.

Eine Analyse der Sicherheitsdaten lässt vermuten, dass die Anwendung von Leronex mit dem erhöhten Risiko einer **Myokarditis** verbunden ist, die insbesondere, aber nicht ausschließlich in den ersten zwei Monaten der Behandlung auftritt. Einige Fälle von Myokarditis sind tödlich verlaufen. Auch Fälle von **Perikarditis/Perikarderguss** und **Kardiomyopathie**, die zum Teil tödlich verliefen, wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Leronex berichtet. Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie besteht bei Patienten, die, insbesondere in den ersten zwei Monaten der Behandlung, eine persistierende Ruhetachykardie und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z.B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder Myokardinfarkt-ähnliche Symptome entwickeln. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen Grippe-ähnliche Symptome ein. Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie, muss Leronex sofort abgesetzt und der Patient schnellstmöglich an einen Kardiologen überwiesen werden.

Patienten mit Clozapin-induzierter Myokarditis oder Kardiomyopathie dürfen nicht wieder mit Leronex behandelt werden.

Wenn bei Patienten während der Leronex-Behandlung eine Kardiomyopathie diagnostiziert wird, besteht die Möglichkeit, eine Mitralklappeninsuffizienz zu entwickeln. Mitralklappeninsuffizienz wurde in Fällen von Kardiomyopathie im Zusammenhang mit der Leronex-Behandlung berichtet. Diese Fälle von Mitralklappeninsuffizienz zeigten in der zweidimensionalen Echokardiographie (2D-Echo) einen schwachen oder mäßig stark ausgeprägten Blutrückstrom (siehe Abschnitt 4.8).

Myokardinfarkt

Es gab Spontanmeldungen (nach der Marktzulassung) von **Myokardinfarkt**, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang. In der Mehrheit der Fälle war es schwierig, die Kausalität zu beurteilen, aufgrund von schweren, bereits bestehenden Herzkrankheiten und plausiblen alternativen Ursachen.

QT-Intervall Verlängerung

Wie auch bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten bei Patienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung oder mit einer **QT-Intervall Verlängerung** in der Familiengeschichte.

Wie auch bei anderen Antipsychotika ist Vorsicht geboten bei der Verschreibung von Leronex gemeinsam mit Arzneimitteln, die bekannt dafür sind, das QT Intervall zu verlängern.

Unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse

Ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für **unerwünschte zerebrovaskuläre Ereignisse** wurde in randomisierten, Placebo kontrollierten klinischen Studien bei der Demenz-Population mit einigen atypischen Antipsychotika beobachtet. Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere Antipsychotika oder andere Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Clozapin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall eingesetzt werden.

Das Risiko einer Thromboembolie

Leronex kann das Risiko einer **Thromboembolie** erhöhen. Deshalb sollte eine Immobilisierung der Patienten vermieden werden. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Antipsychotika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen

Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Leponex identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Krampfanfälle

Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte müssen während der Leponex-Therapie engmaschig überwacht werden, da dosisabhängige Krampfanfälle berichtet wurden. In solchen Fällen sollte die Dosis reduziert (siehe Abschnitt 4.2) und, sofern notwendig, eine antikonvulsive Therapie begonnen werden.

Anticholinerge Eigenschaften

Leponex besitzt anticholinerge Eigenschaften, die zu unerwünschten Wirkungen im gesamten Körper führen können. Eine sorgfältige Überwachung ist bei bestehender **Prostatavergrößerung** und **Engwinkelglaukom** angezeigt. Leponex kann - wahrscheinlich aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften - in unterschiedlichem Ausmaß zu einer **Abnahme der Darmperistaltik** führen. So wurden **Obstipation, Darmverschluss und Koprostase** bis hin zum **paralytischen Ileus, Appendizitis, Megacolon und Intestinalinfarkt/Ischämie**, in seltenen Fällen mit letalem Ausgang, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist notwendig bei Patienten, die eine Begleitmedikation mit obstipierender Wirkung (besonders solche mit anticholinergen Eigenschaften wie verschiedene Neuroleptika, Antidepressiva und Antiparkinsonmittel) erhalten, bei denen Dickdarmerkrankungen in der Vorgeschichte aufgetreten sind oder bei denen früher chirurgische Maßnahmen am Unterbauch durchgeführt wurden, da dies die Situation noch verschlimmern kann. Es ist von entscheidender Bedeutung, dass eine Obstipation erkannt und aktiv behandelt wird.

Fieber

Während der Leponex-Therapie, vorwiegend in den ersten 3 Wochen der Behandlung, kann eine vorübergehende **Erhöhung der Körpertemperatur** über 38°C auftreten. Dieses Fieber ist im Allgemeinen harmlos. Gelegentlich kann damit ein Anstieg oder Abfall der ANC verbunden sein. Patienten mit Fieber sollten sorgfältig untersucht werden, um eine mögliche zugrundeliegende Infektion oder die Entwicklung einer Agranulozytose auszuschließen. Bei hohem Fieber sollte an die Möglichkeit eines **malignen neuroleptischen Syndroms (MNS)** gedacht werden. Wenn die Diagnose MNS bestätigt wird, muss die Behandlung mit Leponex sofort unterbrochen und die notwendigen therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

Stürze

Leponex kann Krampfanfälle, Benommenheit, orthostatische Hypotonie, motorische und sensorische Instabilität verursachen, was zu Stürzen führen kann und infolgedessen zu Knochenbrüchen oder anderen Verletzungen. Bei Patienten mit Erkrankungen, Zuständen oder Medikationen, die diesen Effekt noch verstärken können, muss zu Beginn einer antipsychotischen Therapie und in regelmäßigen Abständen bei antipsychotischer Langzeitbehandlung eine Risikoabschätzung zur Sturzgefahr durchgeführt werden.

Metabolische Veränderungen

Atypische Antipsychotika, einschließlich Leponex, wurden mit metabolischen Veränderungen assoziiert. Diese können das kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Risiko erhöhen. Diese metabolischen Veränderungen können Hyperglykämie, Dyslipidämie und Gewichtszunahme miteinschließen. Während atypische Antipsychotika einige metabolische Veränderungen verursachen können, hat jedes Arzneimittel in seiner Wirkstoffklasse sein eigenes Risikoprofil.

Hyperglykämie

Selten wurden Fälle von verminderter Glukosetoleranz und/oder die Entstehung oder Verstärkung eines Diabetes mellitus während der Behandlung mit Leponex berichtet. Ein Mechanismus für diese mögliche Nebenwirkung ist bisher nicht bekannt. Sehr selten wurden Fälle von schwerer Hyperglykämie mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Derartige Symptome wurden auch bei Patienten beobachtet, die in ihrer Anamnese keine Hyperglykämie aufwiesen. Nach den vorhandenen Follow up-Daten kam es bei den meisten Patienten nach Absetzen von Clozapin zu einer Normalisierung der Blutzuckerwerte und zum Wiederauftreten nach Reexposition. Bei Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus, die mit atypischen Antipsychotika beginnen,

sollten die Glukosewerte regelmäßig kontrolliert werden. Patienten mit einem Risikofaktor an Diabetes mellitus zu erkranken (z.B. Übergewicht, Diabetes in der Familiengeschichte), welche mit atypischen Antipsychotika beginnen, sollten vor der Behandlung und regelmäßig während der Behandlung auf Nüchternblutzuckerwerte getestet werden. Patienten, welche während der Behandlung mit atypischen Antipsychotika Symptome von Hyperglykämie entwickeln, sollten auf Nüchternblutzuckerwerte getestet werden. In einigen Fällen konnte nach Abbruch der Behandlung mit atypischen Antipsychotika die Hyperglykämie normalisiert werden, allerdings mussten einige Patienten mit Antidiabetika weiterbehandelt werden, trotz Absetzen des mutmaßlichen Arzneimittels. Das Absetzen von Clozapin sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen die aktive medikamentöse Behandlung der Hyperglykämie nicht erfolgreich war.

Dyslipidämie

Bei Patienten, welche mit atypischen Antipsychotika, einschließlich Leponex, behandelt wurden, wurden unerwünschte Lipidveränderungen beobachtet. Klinisches Monitoring, einschließlich Baseline und regelmäßige Follow-up Untersuchungen der Lipide, wird empfohlen für Patienten, die Leponex erhalten.

Gewichtszunahme

Bei der Anwendung von atypischen Antipsychotika, einschließlich Leponex, wurde eine Gewichtszunahme beobachtet. Es wird ein klinisches Monitoring des Gewichts empfohlen.

Rebound-/Entzugssymptome

Nach plötzlichem Absetzen von Clozapin wurden akute Entzugserscheinungen berichtet. Daher wird eine ausschleichende Beendigung der Behandlung empfohlen. Wenn Leponex abrupt abgesetzt werden muss (z.B. bei einer Leukopenie), ist der Patient sorgfältig hinsichtlich des Wiederauftretens der Psychose sowie der Symptome eines cholinergen Rebounds, wie z.B. vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, zu überwachen.

Besondere Patientengruppen

Lebererkrankungen

Patienten mit einer vorbestehenden stabilen Lebererkrankung können Leponex erhalten. Sie benötigen jedoch eine regelmäßige Überwachung der Leberfunktion. Sollten bei Patienten unter der Therapie mit Leponex Symptome einer möglichen **Dysfunktion der Leber**, z.B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Appetitlosigkeit auftreten, müssen die Leberfunktionswerte bestimmt werden. Sind diese klinisch relevant erhöht (mehr als das Dreifache der oberen Normwerte) oder tritt ein Ikterus auf, ist Leponex abzusetzen. Die Behandlung sollte nur fortgesetzt werden (siehe „Wiederaufnahme der Therapie“ in Abschnitt 4.2), wenn die Ergebnisse des Leberfunktionstests normal sind. In diesen Fällen sollte die Leberfunktion nach Wiederbeginn der Therapie mit Leponex eng überwacht werden.

Ältere Patienten (≥60 Jahre)

Bei älteren Patienten (≥60 Jahre) wird empfohlen, die Therapie mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Behandlung mit Leponex kann es zu orthostatischer Hypotension kommen. Tachykardien, die längere Zeit bestehen bleiben können, wurden berichtet. Ältere Patienten (≥60 Jahre), insbesondere Patienten mit beeinträchtigter Herz-Kreislauffunktion, können anfälliger für diese Komplikationen sein.

Ältere Patienten (≥60 Jahre) können auch besonders anfällig sein für die anticholinergen Eigenschaften von Leponex wie Harnretention und Obstipation.

Erhöhte Mortalität bei älteren Menschen mit Demenz:

Die Daten zweier großer Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit Antipsychotika behandelt wurden, einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich zu nicht Behandelten ausgesetzt sind. Es sind zu wenige Daten vorhanden, daher kann eine genaue Höhe des Risikos nicht angegeben werden und die Ursache für die Risikoerhöhung ist nicht bekannt.

Leponex ist nicht zur Behandlung von Verhaltensstörungen, die mit der Demenz zusammenhängen,

zugelassen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Begleitmedikation

Arzneimittel mit knochenmarkdepressiven Eigenschaften dürfen nicht gleichzeitig mit Leponex angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Lang wirkende Depot-Neuroleptika (mit möglichen myelosuppressiven Eigenschaften) dürfen nicht gleichzeitig mit Leponex angewendet werden, da diese Substanzen nicht rasch aus dem Körper entfernt werden können, wenn dies erforderlich ist, wie z.B. bei Auftreten einer Neutropenie (siehe Abschnitt 4.3).

Wegen der möglichen Potenzierung des sedierenden Effektes darf Alkohol nicht gleichzeitig mit Leponex eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Dosisanpassungen

Leponex kann die zentralen Effekte anderer ZNS-dämpfender Substanzen wie Narkosemittel, Antihistaminika und Benzodiazepine verstärken. Besondere Vorsicht ist angezeigt, wenn eine Behandlung mit Leponex bei Patienten begonnen wird, die ein Benzodiazepin oder andere Psychopharmaka erhalten. Diese Patienten können ein erhöhtes Risiko für einen Kreislaufkollaps haben, der in seltenen Fällen schwerwiegend sein und zu Herzstillstand und/oder Atemstillstand führen kann. Es ist nicht sicher, ob der Kollaps des Kreislauf- oder Atmungssystems durch eine Dosisanpassung verhindert werden kann.

Bei Kombination mit anticholinerg wirkenden, blutdrucksenkenden und respiratorisch dämpfenden Substanzen ist wegen einer möglichen Wirkungsverstärkung Vorsicht geboten.

Wegen seiner anti-alpha-adrenergen Wirkung kann Leponex den blutdrucksteigernden Effekt von Noradrenalin und anderen vorwiegend alpha-adrenergen Substanzen reduzieren und den blutdrucksteigernden Effekt von Adrenalin umkehren.

Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die bekannterweise die Aktivität einiger Cytochrom P450-Isoenzyme inhibieren, kann zu einem Anstieg der Clozapin-Spiegel führen und die Clozapin-Dosis muss möglicherweise reduziert werden, um unerwünschte Wirkungen zu verhindern. Dies gilt insbesondere für CYP1A2-Inhibitoren wie Koffein (siehe unten), Perazin und den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin. Einige der übrigen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wie Fluoxetin, Paroxetin und in einem geringeren Ausmaß Sertralin sind CYP2D6-Inhibitoren und infolgedessen sind größere pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Clozapin weniger wahrscheinlich. Dementsprechend sind pharmakokinetische Wechselwirkungen mit CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika, Cimetidin, Erythromycin und Protease-Inhibitoren unwahrscheinlich, obwohl einige Wechselwirkungen berichtet wurden. Hormonelle Kontrazeptiva (einschließlich Kombinationen von Östrogen und Progesteron oder Progesteron alleine) sind CYP 1A2, CYP 3A4 und CYP 2C19 Inhibitoren. Daher kann der Beginn oder das Absetzen hormoneller Kontrazeptiva eine individuelle Dosisanpassung notwendig machen. Da der Clozapin-Plasmaspiegel durch Koffein erhöht und nach 5 Tagen ohne Koffein-Aufnahme um ca. 50 % sinken kann, können bei einer Änderung des Koffein-Konsums Dosisänderungen von Clozapin notwendig sein. Bei plötzlicher Beendigung des Zigarettenrauchens kann die Clozapin-Plasmakonzentration erhöht sein, was zu verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann.

Es wurden Fälle von Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Clozapin berichtet, die das Risiko für Nebenwirkungen in Verbindung mit Clozapin erhöhen können. Die Art dieser Wechselwirkung konnte noch nicht vollständig abgeklärt werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die bekanntermaßen die Aktivität von Cytochrom P450-Isoenzymen induzieren, kann den Plasmaspiegel von Clozapin senken, was zu einer verminderten Wirksamkeit führt. Interaktionen mit Clozapin wurden für Induktoren von Cytochrom P450-Enzymen

wie z.B. Carbamazepin (darf wegen seines myelosuppressiven Potenzials nicht gleichzeitig mit Clozapin angewendet werden), Phenytoin oder Rifampicin berichtet. Bekannte CYP1A2-Induktoren wie z.B. Omeprazol können zur Senkung des Clozapin-Spiegels führen. Bei gleichzeitiger Gabe solcher Arzneimittel sollte die Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von Clozapin bedacht werden.

Andere Wechselwirkungen

Bei Kombination mit Lithium oder anderen ZNS-aktiven Substanzen ist möglicherweise das Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms erhöht.

Selten wurden schwere epileptische Anfälle, einschließlich des erstmaligen Auftretens von Krampfanfällen bei Nicht-Epileptikern und Einzelfälle von Delirien bei der Kombination von Leronex mit Valproinsäure beschrieben. Dieser Effekt beruht möglicherweise auf einer pharmakodynamischen Interaktion, deren Mechanismus nicht bekannt ist.

Die gleichzeitige Behandlung mit Clozapin und Valproinsäure kann das Risiko für Neutropenie und clozapininduzierte Myokarditis erhöhen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Clozapin mit Valproinsäure unerlässlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich.

Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die die Cytochrom P450-Isoenzyme entweder hemmen oder induzieren. Mit trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen und Antiarrhythmika der Klasse 1_C, die bekannterweise an das Cytochrom P450 2D6 binden, wurden bisher keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet.

So wie bei anderen Neuroleptika ist Vorsicht angezeigt bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QTc Intervalls oder Auslösen von Elektrolytstörungen bekannt sind.

Eine Auflistung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Leronex, die als die wichtigsten angesehen werden, sind in Tabelle 2 enthalten (diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit).

Tabelle 4. Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Leronex

Arzneimittel	Wechselwirkung	Kommentar
Wirkstoffe, die die Knochenmarkfunktion supprimieren (z.B. Carbamazepin, Chloramphenicol, Sulfonamide (z.B. Co-Trimoxazol), Pyrazolone, Analgetika (z.B. Phenylbutazon), Penicillamin, zytotoxische Stoffe und lang wirkende Depot-Injektionen von Neuroleptika	Erhöhung des Risikos und/oder der Schwere einer Knochenmarksuppression.	Leronex darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das Potential haben, die Knochenmarkfunktion zu supprimieren (siehe Abschnitt 4.3).
Benzodiazepine	Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko im Hinblick auf einen Kreislaufkollaps erhöhen, der zu Herz- und/oder Atemstillstand führen kann.	Da das Ereignis selten auftritt, ist bei gleichzeitiger Anwendung beider Stoffe Vorsicht geboten. Berichte lassen vermuten, dass Atemdepression und Kollaps vermehrt zu Beginn der Kombinationsbehandlung auftreten oder bei zusätzlicher Gabe von Leronex zu einer bestehenden Benzodiazepin-Behandlung.
Anticholinergika	Leronex verstärkt die Wirkungen dieser Stoffe auf Grund zusätzlicher anticholinergischer Aktivität.	Beobachtung der Patienten auf anticholinerge Nebenwirkungen wie z.B. Obstipation, insbesondere bei Verwendung zur Unterstützung der Kontrolle von übermäßigem Speichelfluss.

Antihypertonika	Leponex kann auf Grund seiner sympathomimetisch antagonistischen Wirkung die blutdrucksenkende Wirkung dieser Stoffe verstärken.	Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Leponex und Antihypertonika. Die Patienten sollten auf das Risiko einer Blutdrucksenkung, insbesondere während des Zeitraums der initialen Dosistitration, hingewiesen werden.
Alkohol, MAO-Hemmer, ZNS-dämpfende Substanzen einschließlich Narkosemittel und Benzodiazepine	Verstärkung der zentralen Effekte. Zusätzliche ZNS-Depression und Beeinträchtigung der kognitiven und motorischen Leistungen bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen.	Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Leponex mit anderen ZNS-aktiven Stoffen. Die Patienten sollten auf die mögliche zusätzliche sedative Wirkung hingewiesen und vor der aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen von Maschinen gewarnt werden.
Substanzen mit sehr hoher Proteinbindung (z.B. Warfarin und Digoxin)	Leponex kann die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöhen auf Grund ihrer Verdrängung von den Plasmaproteinen.	Die Patienten sollten im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen, die durch diese Substanzen hervorgerufen werden können, beobachtet und die Dosen der Protein-gebundenen Substanzen angepasst werden, sofern erforderlich.
Phenytoin	Die zusätzliche Gabe von Phenytoin zur Leponex-Behandlung kann einen Abfall der Plasmakonzentration von Clozapin verursachen.	Wenn Phenytoin gegeben werden muss, muss der Patient engmaschig im Hinblick auf eine Verschlechterung oder das Wiederauftreten von psychotischen Symptomen überwacht werden.
Lithium	Die gleichzeitige Gabe kann das Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms erhöhen.	Überwachung auf Anzeichen und Symptome des malignen neuroleptischen Syndroms.
CYP1A2 induzierende Substanzen (z.B. Omeprazol)	Die gleichzeitige Gabe kann einen Abfall des Clozapin-Spiegels bewirken.	Die Möglichkeit einer reduzierten Wirkung von Clozapin ist in Betracht zu ziehen.
CYP1A2 hemmende Substanzen, z.B. Fluvoxamin, Koffein, Ciprofloxacin, Perazin, hormonelle Kontrazeptiva (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Die gleichzeitige Gabe kann ein Ansteigen des Clozapin-Spiegels bewirken.	Möglichkeit für einen Anstieg von Nebenwirkungen. Vorsicht ist angezeigt beim Absetzen CYP1A2 oder CYP3A4 hemmender Substanzen, da es dabei zu einem Abfall der Clozapin-Spiegel kommen kann. Die Wirkung einer CYP2C19 Inhibierung kann geringfügig sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Clozapin liegen nur begrenzte klinische Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft vor. Tierstudien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf

Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung bei Schwangeren darf nur unter besonderer Vorsicht erfolgen.

Neugeborene, die während des dritten Schwangerschaftstrimenons Antipsychotika (inklusive Leronex) ausgesetzt waren, haben nach der Geburt ein Risiko für Nebenwirkungen, einschließlich extrapyramidale Symptome und/oder Entzugssymptome, die in Schweregrad und Dauer unterschiedlich sein können. Es wurden Fälle von Unruhe, Muskelhypertonie, Muskelhypotonie, Tremor, Schläfrigkeit, Atemnot oder Schwierigkeiten beim Füttern berichtet. Aus diesem Grund sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Tierstudien legen nahe, dass Clozapin in die Muttermilch ausgeschieden wird und eine Wirkung beim gestillten Säugling hat; daher sollten Mütter, die Leronex erhalten, nicht stillen.

Fertilität

Die wenigen Daten, die über die Auswirkungen von Clozapin auf die menschliche Fertilität verfügbar sind, sind nicht aussagekräftig. Bei männlichen und weiblichen Ratten zeigte Clozapin keine Auswirkung auf die Fruchtbarkeit, wenn bis zu 40 mg/kg verabreicht wurde, was einer menschlichen Äquivalenzdosis von 6,4 mg/kg oder etwa einem Drittel der maximal zulässigen Dosis für Erwachsene entspricht.

Frauen im gebärfähigen Alter

Als Ergebnis des Wechsels von anderen Neuroleptika zu Leronex kann eine Normalisierung im Menstruationszyklus eintreten. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter für geeignete kontrazeptive Maßnahmen sorgen.

4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Leronex kann zu Sedation führen und die Schwelle für Krampfanfälle senken. Daher sollte vor allem während der ersten Wochen der Behandlung auf die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und auf Arbeiten an Maschinen verzichtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Clozapin kann zum größten Teil aus seinen pharmakologischen Eigenschaften abgeleitet werden. Eine wichtige Ausnahme ist seine Eigenschaft, Agranulozytose verursachen zu können (siehe Abschnitt 4.4). Wegen dieses Risikos ist die Anwendung auf therapieresistente Schizophrenien und Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie beschränkt. Die Durchführung von Blutbildkontrollen ist ein wesentlicher Teil der Betreuung von Patienten, die Clozapin erhalten. Darüber hinaus muss der Arzt auch auf andere seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen achten, die möglicherweise im frühen Stadium nur durch sorgfältige Beobachtung und Befragung der Patienten diagnostiziert werden können, um schwere Erkrankungen und Todesfälle zu vermeiden.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen mit Clozapin sind Agranulozytose, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Ereignisse und Fieber (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel, Tachykardie, Obstipation und übermäßiger Speichelfluss.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass ein variabler Anteil der mit Clozapin behandelten Patienten (von 7,1 bis 15,6%) die Therapie aufgrund der unerwünschten Wirkungen abgebrochen hat, einschließlich nur derer, die Clozapin begründeterweise zugeordnet werden konnten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, waren Leukopenie, Schläfrigkeit, Schwindel (Vertigo ausgenommen) und psychotische Erkrankungen.

Blutbildendes und lymphatisches System

Die Entstehung von Granulozytopenien und Agranulozytosen ist ein grundsätzliches Risiko bei der

Leponex-Behandlung. Obwohl die durch Leponex verursachte Agranulozytose im Allgemeinen durch Abbruch der Behandlung reversibel ist, kann sie zu einer Sepsis und zum Tode führen. Da das sofortige Absetzen der Behandlung notwendig ist, um die Entwicklung einer lebensbedrohenden Agranulozytose zu vermeiden, ist die Kontrolle der ANC zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die geschätzte Inzidenz der Agranulozytosen für die einzelnen Behandlungsperioden mit Leponex.

Tabelle 5. Geschätzte Inzidenz der Agranulozytosen¹

Behandlungsperiode	Inzidenz der Agranulozytosen pro 100 000 beobachtete Patientenwochen²
Wochen 0 – 18	32,0
Wochen 19 – 52	2,3
ab Woche 53	1,8

¹ Aus dem „Clozaril Patient Monitoring Service“ in Großbritannien, Beobachtungszeit von 1989 bis 2001

² Patientenzeiten sind die Summen der individuellen Zeiteinheiten der Patienten unter Beobachtung von der ersten Leponex-Gabe bis zum Auftreten der Agranulozytose. Z.B. können 100 000 Patientenwochen bei 1 000 Patienten, die über 100 Wochen unter Beobachtung waren, bis zum Auftreten der Agranulozytose gesehen werden ($100 \times 1000 = 100\,000$) oder bei 200 Patienten, die über 500 Wochen beobachtet wurden ($200 \times 500 = 100\,000$).

Die kumulative Inzidenz der Agranulozytose im britischen „Clozaril Patient Monitoring Service“ im gesamten Beobachtungszeitraum (0 - 11,6 Jahre zwischen 1989 und 2001) beträgt 0,78 %. Die Mehrzahl der Fälle (etwa 70 %) treten in den ersten 18 Behandlungswochen auf.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten wurden während der Behandlung mit Clozapin eine verminderte Glukosetoleranz und/oder das Auftreten oder eine Verschlechterung von Diabetes mellitus berichtet. Bei mit Leponex behandelten Patienten ohne Hyperglykämie in der Vorgeschichte wurden in sehr seltenen Fällen schwere Hyperglykämien berichtet, die manchmal zu Ketoazidosen und hyperosmolarem Koma führten. Bei den meisten Patienten normalisierte sich der Glukosespiegel nach Absetzen von Leponex. In manchen Fällen trat nach Wiederbeginn der Behandlung erneut Hyperglykämie auf. Obwohl die meisten Patienten Risikofaktoren für nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus aufwiesen, wurde Hyperglykämie auch bei Patienten, bei denen keine Risikofaktoren bekannt waren, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig wurden Schläfrigkeit/Sedierung und Schwindel beobachtet.

Leponex kann zu Veränderungen des Kurvenverlaufs im EEG, einschließlich des Auftretens von Spike/Wave-Komplexen, und dosisabhängig zu einer Erhöhung der epileptischen Krampfbereitschaft führen. Myoklonische Zuckungen oder generalisierte Krampfanfälle können induziert werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Symptome ist erhöht bei einer schnellen Dosissteigerung und bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie. In solchen Fällen ist die Dosis zu reduzieren und gegebenenfalls eine Behandlung mit einem Antikonvulsivum einzuleiten. Die Gabe von Carbamazepin muss wegen seiner knochenmarkdepressiven Eigenschaften vermieden werden. Bei anderen Antikonvulsiva muss die Möglichkeit von pharmakokinetischen Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Selten kann bei Patienten, die mit Leponex behandelt werden, ein Delirium auftreten.

Sehr selten wurden Spätdyskinesien bei Patienten beobachtet, die vorher mit anderen Neuroleptika behandelt wurden. Spätdyskinesien, die unter anderen Neuroleptika auftraten, besserten sich mit Leponex.

Herzerkrankungen

Besonders in den ersten Wochen der Behandlung kann es zu Tachykardie und zu orthostatischer Hypotonie, mit oder ohne Bewusstlosigkeit, kommen. Die Prävalenz und Schwere der Hypotonie

werden durch die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Dosissteigerung beeinflusst. Kreislaufkollaps als Ergebnis einer schweren Hypotonie, insbesondere in Verbindung mit einer aggressiven Titration, mit der möglicherweise schwerwiegenden Konsequenz eines Herz- oder Atemstillstands, wurde unter Leponex berichtet.

Ein kleiner Teil der mit Leponex behandelten Patienten kann EKG-Veränderungen, die mit denen anderer Neuroleptika vergleichbar sind, entwickeln einschließlich Unterdrückung des ST-Segments und Abflachung oder Inversion der T-Wellen. Diese Änderungen normalisieren sich nach Absetzen von Leponex. Die klinische Bedeutung dieser Änderungen ist unklar. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese Abweichungen von der Norm auch bei Patienten mit Myokarditis gesehen wurden.

Einzelfälle von Herzrhythmusstörungen, Perikarditis/Perikarderguss und Myokarditis wurden berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Die Mehrzahl der Myokarditis-Fälle trat innerhalb der ersten 2 Monate nach Behandlungsbeginn mit Leponex auf. Kardiomyopathien traten im Allgemeinen zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung auf.

Eosinophilie wurde in einigen Fällen in Verbindung mit Myokarditis (ca. 14 %) und Perikarditis/Perikarderguss berichtet; es ist jedoch nicht bekannt, ob Eosinophilie ein verlässlicher prognostischer Faktor für eine Karditis ist.

Anzeichen und Symptome einer Myokarditis oder Kardiomyopathie sind persistierende Ruhetachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z.B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder andere Myokardinfarkt-ähnliche Symptome. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen Grippe-ähnliche Symptome ein.

Plötzliche unerklärliche Todesfälle treten bekanntermaßen bei psychiatrischen Patienten unter konventioneller antipsychiatrischer Medikation auf, aber auch bei unbehandelten psychiatrischen Patienten. Solche Todesfälle wurden sehr selten bei Patienten berichtet, die Leponex erhielten.

Gefäßkrankungen

Seltene Fälle einer Thromboembolie wurden berichtet.

Respiratorisches System

Sehr selten traten Atemdepression oder Atemstillstand mit und ohne Kreislaufkollaps auf (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Magen-Darm-Trakt

Sehr häufig wurden Obstipation und übermäßiger Speichelfluss, häufig Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Sehr selten kann ein Ileus auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Selten ist die Leponex-Behandlung mit einer Dysphagie verbunden. Eine Aspiration von Nahrung kann bei Patienten mit Dysphagie oder als Folge akuter Überdosierung auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Es können eine vorübergehende, asymptomatische Erhöhung der Leberenzymwerte und selten Hepatitis und cholestatischer Ikterus auftreten. Sehr selten wurde eine fulminante Lebernekrose berichtet. Tritt ein Ikterus auf, ist Leponex abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4). In seltenen Fällen wurde eine akute Pankreatitis berichtet.

Erkrankungen der Nieren

Einzelfälle von akuter interstitieller Nephritis wurden in Verbindung mit einer Leponex-Therapie berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Es liegen Berichte über sehr seltene Fälle von Priapismus vor.

Allgemeine Erkrankungen

Es wurden Fälle von malignem neuroleptischen Syndrom berichtet bei Patienten, die Leponex allein oder in Kombination mit Lithium oder anderen ZNS-aktiven Substanzen erhalten haben.

Akute Entzugserscheinungen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle (Tabelle 6) fasst die Nebenwirkungen zusammen, die spontan und aus klinischen Prüfungen berichtet wurden.

Tabelle 6. Abschätzung der Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Wirkungen aus Spontanberichten und klinischen Prüfungen

Die Nebenwirkungen sind eingeteilt nach der Häufigkeit. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u> Nicht bekannt	Sepsis*
<u>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u> Nicht bekannt	Hämatologische bösartige Erkrankung
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u> Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten	Leukopenie/verminderte Leukozytenzahl/Neutropenie, Eosinophilie, Leukozytose Agranulozytose Anämie Thrombozytopenie, Thrombozythämie
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u> Nicht bekannt	Angioödem*, leukozytoklastische Vaskulitis*, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
<u>Endokrine Erkrankungen</u> Nicht bekannt	Pseudophäochromozytom*
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u> Häufig Selten Sehr selten	Gewichtszunahme Diabetes mellitus, verminderte Glukosetoleranz, Adipositas* Hyperosmolares Koma, Ketoazidose, schwere Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u> Häufig Gelegentlich Sehr selten	Dysarthrie Stottern (Dysphemie) Agitiertheit, Unruhe
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u> Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten Nicht bekannt	Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel Krampfanfälle/Konvulsionen/myoklonische Zuckungen, Extrapyramidale Symptome, Akathisie, Tremor, Rigor, Kopfschmerzen Malignes neuroleptisches Syndrom Konfusion, Delir Spätdyskinesie, Symptome einer Zwangsstörung Cholinerges Syndrom (nach abruptem Absetzen)*, EEG-Veränderungen*, Pleurothotonus*, Restless Legs Syndrom (RLS)*
<u>Augenerkrankungen</u> Häufig	Verschwommenes Sehen

<u>Herzerkrankungen</u> Sehr häufig Häufig Selten Sehr selten Nicht bekannt	Tachykardie EKG-Veränderungen Kreislaufkollaps, Arrhythmie, Myokarditis, Perikarditis/Perikarderguss Kardiomyopathie, Herzstillstand Myokardinfarkt*, **, Myokarditis*, **, Brustschmerzen/Angina pectoris*, Kammerflimmern*, Palpitationen*, Mitralklappeninsuffizienz im Zusammenhang mit einer Clozapin-bedingten Kardiomyopathie*
<u>Gefäßerkrankungen</u> Häufig Selten Nicht bekannt	Synkope, Hypertonie, orthostatische Hypotonie Thromboembolie Hypotonie*, Venöse Thromboembolie
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u> Selten Sehr selten Nicht bekannt	Aspiration von aufgenommener Nahrung, Pneumonie und Infektion des unteren Respirationstraktes, die schwerwiegend verlaufen kann, Schlafapnoe-Syndrom* Atemdepression/Atemstillstand Pleuraerguss*, verstopfte Nase*
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Sehr häufig Häufig Selten Sehr selten Nicht bekannt	Obstipation, übermäßiger Speichelfluss Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, trockener Mund Dysphagie Darmverschluss/paralytischer Ileus/Koprostase, Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse Megacolon*, **, Intestinalinfarkt/Ischämie*, **, Intestinale Nekrose*, **, Intestinale Ulzeration*, **, und Intestinale Perforation*, **, Diarrhö*, abdominelle Beschwerden / Sodbrennen/Dyspepsie*, Kolitis*, Appendizitis***
<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u> Häufig Selten Sehr selten Nicht bekannt	Erhöhte Leberenzymwerte Pankreatitis, Hepatitis, Ikterus Fulminante Lebernekrose Lebersteatose*, Lebernekrose*, Hepatoxizität*, hepatische Fibrose*, Leberzirrhose*, Lebererkrankungen einschließlich solcher, die lebensgefährlich sein können, wie Leberschädigung (hepatische, cholestatische und gemischte), Leberversagen, das tödlich sein kann und Lebertransplantation*
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u> Sehr selten Nicht bekannt	Hautreaktionen Pigmentstörung*
<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</u> Nicht bekannt	Rhabdomyolyse*, Muskelschwäche*, Muskelspasmus*, Muskelschmerz*, systemischer Lupus erythematodes*
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u> Häufig Sehr selten Nicht bekannt	Harninkontinenz, Harnverhalten 20 Tubulointerstitielle Nephritis Nierenversagen*, nächtliches Einnässen*

<u>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</u> Nicht bekannt	Entzugssyndrom bei Neugeborenen (siehe 4.6)
<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u> Sehr selten Nicht bekannt	Priapismus Retrograde Ejakulation*
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u> Häufig Sehr selten Nicht bekannt	Müdigkeit, Fieber, benigne Hyperthermie, Störung der Schweiß- und Temperaturregulation Unerklärlicher plötzlicher Tod Polyserositis*
<u>Untersuchungen</u> Selten	Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte
<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>	Stürze (assoziiert mit Clozapin-bedingten Krampfanfällen, Benommenheit, orthostatischer Hypotonie, motorischer und sensorischer Instabilität)*

* Arzneimittelnebenwirkungen aus Spontanmeldungen (Post-Marketing Erfahrungen) und Literaturfälle.

**Diese Nebenwirkungen sind manchmal mit tödlichem Ausgang.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische bösartige Erkrankung

Epidemiologische Studien haben einen kumulativen dosis- und zeitabhängigen Zusammenhang zwischen Clozapin und hämatologischen bösartigen Erkrankungen gezeigt. Das absolute Risiko, eine hämatologische bösartige Erkrankung zu entwickeln, betrug in einer großen Kohortenstudie 61 Fälle pro 100 000 Personenjahre unter mit Clozapin behandelten Patienten gegenüber 41 Fällen pro 100 000 Personenjahre bei Patienten, die andere Neuroleptika erhielten. Dies entspricht 0,7 % bei den mit Clozapin behandelten Patienten gegenüber 0,5 % in der anderen Gruppe über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 12,3 Jahren. Die adjustierte Odds Ratio (aOR) betrug 3,35 (95 %-KI: 2,22–5,05) mit einer hohen kumulativen Clozapin-Exposition. Eine Behandlungsdauer von ≥ 5 Jahren zeigte eine aOR in Höhe von 2,94 (95 %-KI: 2,07–4,17). Ein kumulativer Dosis-Wirkungs-Zusammenhang wurde auch für Lymphom bei gleicher kumulativer Dosis-Schwelle beobachtet (aOR = 4,06 [95 %-KI: 2,60–6,33]). Inwieweit die hämatologische Überwachung von mit Clozapin behandelten Patienten zu diesen Schätzungen beigetragen haben könnte, ist nicht bekannt.

Sehr selten wurden ventrikuläre Tachykardien und QT Verlängerungen, die mit Torsades de pointes verbunden sein können, beobachtet, obwohl kein schlüssiger Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels erkennbar ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In Fällen einer beabsichtigten oder versehentlichen akuten Überdosierung mit Leponex, über die Informationen verfügbar sind, betrug die Letalität bis dato ca. 12 %. Die meisten Todesfälle waren mit Herzversagen oder aspirationsbedingter Pneumonie verbunden und traten bei Dosen über 2 000 mg Clozapin auf. Es gibt Berichte über Patienten, die sich nach einer Intoxikation mit mehr als 10 000 mg Clozapin wieder erholten. Bei einigen erwachsenen Personen, vor allem bei solchen, die zuvor nicht mit Leponex behandelt worden waren, führte allerdings die Einnahme einer Dosis von nur 400 mg Clozapin zu lebensbedrohlichen komatösen Zuständen und in einem Fall zum Tod. Bei Kleinkindern führte die Einnahme von 50 bis 200 mg zu starker Sedierung und Koma, ohne dass bisher Todesfälle beobachtet wurden.

Anzeichen und Symptome

Schläfrigkeit, Lethargie, Areflexie, Koma, Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitiertheit, Delirium, extrapyramidale Symptome, Hyperreflexie, Konvulsionen; übermäßiger Speichelfluss, Mydriasis, verschwommenes Sehen, Thermolabilität; Hypotonie, Kollaps, Tachykardie, kardiale Arrhythmien; Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Atemdepression oder -insuffizienz.

Behandlung

Es gibt für Leponex kein spezifisches Antidot.

Magenspülung und/oder Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme der Substanz. Peritoneal- oder Hämodialyse sind wahrscheinlich unwirksam. Symptomatische Behandlung unter laufender Kontrolle von Herz und Kreislauf, Überwachung der Atmung, Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts. Die Anwendung von Adrenalin zur Behandlung einer Hypotonie ist wegen eines möglichen umgekehrten Effektes von Adrenalin (verstärkter Blutdruckabfall) zu vermeiden.

Wegen der Gefahr von verzögerten Nebenwirkungen ist eine mindestens 5-tägige engmaschige medizinische Überwachung notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Neuroleptikum; Diazepine, Oxazepine und Thiazepine (ATC Code: N05A H02)

Wirkmechanismus

Leponex ist eine antipsychotisch wirkende Substanz, die sich von den herkömmlichen Neuroleptika unterscheidet.

In pharmakologischen Untersuchungen löst die Substanz keine Katalepsie aus und bewirkt keine Hemmung des durch Apomorphin oder Amphetamin induzierten stereotypen Verhaltens. Clozapin besitzt nur eine geringe Dopaminrezeptor-blockierende Affinität zu D₁-, D₂-, D₃- und D₅-Rezeptoren, zeigt aber eine hohe Affinität zum D₄-Rezeptor.

Pharmakodynamische Effekte

Leponex besitzt zusätzlich eine starke anti-alpha-adrenerge, anticholinerge und antihistaminerge

Aktivität und inhibiert die Arousal-Reaktion. Clozapin hat auch antiserotonerge Eigenschaften gezeigt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinisch bewirkt Leponex eine schnelle und ausgeprägte Sedierung und übt antipsychotische Effekte aus bei Patienten, die gegen die Behandlung mit anderen Arzneimitteln resistent sind. Dabei wirkt Leponex hauptsächlich in Kurzzeitstudien nachweislich sowohl auf die positiven als auch die negativen Symptome der Schizophrenie ein. In einer offenen klinischen Studie an 319 therapieresistenten Patienten, die über 12 Monate behandelt wurden, wurde eine klinisch relevante Verbesserung bei 37 % der Patienten innerhalb der ersten Behandlungswoche und bei weiteren 44 % bis zum Ende nach 12 Monaten beobachtet. Verbesserung wurde definiert als ca. 20 %ige Reduktion des Ausgangswertes im „Brief Psychiatric Rating Scale“-Score. Zusätzlich wurde eine Verbesserung bei einigen kognitiven Funktionsstörungen beschrieben.

Im Vergleich zu klassischen Neuroleptika verursacht Leponex weniger extrapyramidale Reaktionen wie akute Dystonie, Parkinson-ähnliche Nebenwirkungen und Akathisie. Im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika führt Leponex nur zu einer geringen oder keiner Erhöhung des Prolaktinspiegels. Dadurch werden Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Amenorrhöe, Galaktorrhöe und Impotenz vermieden.

Als möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkungen können Granulozytopenie und Agranulozytose mit einer geschätzten Inzidenz von 3 % bzw. 0,7 % durch Leponex hervorgerufen werden. Im Hinblick auf dieses Risiko muss die Anwendung von Leponex auf therapieresistente Patienten oder Patienten mit Psychosen bei Parkinsonerkrankung, wenn andere Behandlungen erfolglos waren (siehe Abschnitt 4.1), und Patienten, bei denen regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8), beschränkt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Leponex wird zu 90 - 95 % resorbiert; die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Leponex unterliegt einem mäßig starken „first-pass“-Metabolismus; die Bioverfügbarkeit beträgt 50 - 60 %.

Verteilung

Bei zweimal täglicher Verabreichung unter steady-state-Bedingungen wird $C_{\max}$ nach 2,1 Stunden (Bereich: 0,4 - 4,2 Stunden) erreicht; das Verteilungsvolumen beträgt 1,6 l/kg. Leponex ist zu ca. 95 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation/Metabolismus

Leponex wird vor der Ausscheidung nahezu vollständig metabolisiert durch CYP1A2 und CYP3A4 und in gewissem Ausmaß durch CYP2C19 und CYP2D6. Von den Hauptmetaboliten ist nur der Demethyl-Metabolit pharmakologisch aktiv. Seine Wirkung gleicht der von Clozapin, sie ist jedoch erheblich geringer und von kürzerer Dauer.

Elimination

Die Elimination ist biphasisch mit einer mittleren terminalen Eliminationshalbwertszeit von 12 Stunden (Bereich: 6 – 26 Stunden). Nach Einzelgabe von 75 mg betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit 7,9 Stunden, die sich bei einer täglichen Gabe von 75 mg über mindestens 7 Tage nach Erreichen des steady state auf 14,2 Stunden verlängerte. Im Urin und in den Faeces finden sich nur Spuren der unveränderten Substanz. Clozapin wird in metabolisierter Form zu ca. 50 % über die Niere und zu ca. 30 % in den Faeces ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Dosissteigerungen von 37,5 mg auf 75 mg und 150 mg, zweimal täglich verabreicht, führen im steady state zu linearen, dosisproportionalen Zunahmen der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) sowie der maximalen und minimalen Plasmakonzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Grundlage konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxikologie bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die nicht-klinischen Daten kein spezielles Risiko für den Menschen erkennen (Angaben zur Reproduktionstoxikologie siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Povidon K30, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PVDC/Aluminium oder PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen: Packungsgrößen: 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100 Tabletten.

Klinikpackung: 500 (10x50) oder 5000 (100x50) Tabletten.

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen aus PVC/PVDC/Aluminium oder PVC/PE/PVDC/Aluminium:

Packungsgrößen: 7x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 84x1, 98x1 und 100x1 Tabletten.

Klinikpackung: 500 (10x50 x1) und 5000 (100x50 x1) Tabletten.

Weiße Polyethylen (PE) -Flaschen mit Polypropylen (PP) -Verschlüssen mit innerer Versiegelung und kindersicherem Verschluss.

Packungsgröße: 100 Tabletten.

Spitalspackung: 500 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatrix Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irland

7a.

Parallelimport

kohlpharma GmbH, Leopold-Ungar-Platz 2/St2, AT-1190 Wien

umgepackt von

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, D-66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr.: 14255-P6

9. DATUM DER ERTEILUNG ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.07.2026

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: XX.XX.XXXX

10. STAND DER INFORMATION

02/2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

IN ÖSTERREICH VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN

Leponex 100 mg: 60 Tabletten