

Leponex® 25 mg/- 100 mg Tabletten

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 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
- 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 behandelnden Arzt bei jeder Art von Infektion, die sich zu entwickeln beginnt, sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit muss auf grippeähnliche 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 (siehe Abschnitt 4.4).

#### *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 eine dauerhafte Ruhetachykardie, insbesondere in den ersten 2 Monaten der Behandlung, und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Dyspnoe, Tachypnoe) oder myokardinfarktähnliche 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

Leponex® 25 mg Tabletten

Leponex® 100 mg Tabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

### Leponex 25 mg Tablette

Jede Tablette enthält 25 mg Clozapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 48 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

### Leponex 100 mg Tablette

Jede Tablette enthält 100 mg Clozapin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 192 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Tablette

### Leponex 25 mg Tablette

Gelbe, runde, flache Tablette mit abgeschrägten Kanten. Auf der einen Seite ist „L/O“ mit einer Bruchkerbe und auf der anderen Seite ist „CLOZ“ eingepreßt.

### Leponex 100 mg Tablette

Gelbe, runde, flache Tablette mit abgeschrägten Kanten. Auf der einen Seite ist „Z/A“ mit einer Bruchkerbe und auf der anderen Seite ist „CLOZ“ eingepreßt.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Therapieresistente 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, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosis ist individuell einzustellen. Dem Patienten ist die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu verabreichen. Für Dosierungen, die mit dieser Stärke nicht möglich sind, stehen weitere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung. Eine vorsichtige Dosissteigerung und ein Dosierungsschema mit über den Tag verteilten Dosen sind notwendig, um die Risiken einer Hypotonie, Krampfanfällen und Sedierung zu minimieren.

Die Behandlung mit Leponex darf nur bei Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl 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 einer anderen Antipsychotika-Therapie 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:

#### Therapieresistente Schizophrenie-Patienten

##### *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 bis 3 Wochen. Danach kann die tägliche Dosis, falls notwendig, in halbwochentlichen oder vorzugsweise wöchentlichen Schritten um 50–100 mg gesteigert werden.

##### *Therapeutischer Dosisbereich*

Bei den meisten Patienten kann eine antipsychotische Wirksamkeit bei Dosen von 200 bis 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. Das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen bei Dosen über 450 mg/Tag (insbesondere Krampfanfälle) muss jedoch 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 bis 2 Wochen empfohlen. Wenn Leponex abrupt abgesetzt werden muss, ist der Patient sorgfältig hinsichtlich Absetzungssymptome 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 Dosisbereich 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 StandardtherapieBeginn 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 Dosisbereich

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/Tag 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 aufgrund des motorischen Status angezeigt ist. Wenn hierbei die psychotischen Symptome erneut auftreten, kann die Dosis von Leponex 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 (siehe Abschnitt 4.4). In diesem Fall ist eine sorgfältige psychiatrische Überwachung des Patienten geboten, da die Symptome schnell wieder auftreten können.

Besondere PatientengruppenLeberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollte die Therapie mit Leponex mit Vorsicht angewendet werden mit einer regelmäßigen Überprüfung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine pädiatrischen Studien durchgeführt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Leponex ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Eine Anwendung in dieser Gruppe sollte daher nicht erfolgen, bis weitere Daten vorliegen.

Patienten ab 60 Jahren

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

Zum Einnehmen.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder 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)
- Leponex-induzierte Agranulozytose in der Vorgeschichte
- Eine Behandlung mit Leponex darf nicht begonnen werden bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie ein erhebliches Potenzial haben eine Agranulozytose hervorzurufen; von der gleichzeitigen Anwendung von Depot-Neuroleptika wird abgeraten
- Schädigung der Knochenmarkfunktion
- Ungenügend kontrollierte Epilepsie
- Alkoholische und andere vergiftungsbedingte Psychosen, Arzneimittelintoxikationen, Komazustände
- 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, Leberversagen
- Paralytischer Ileus

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Agranulozytose

Leponex kann Agranulozytose hervorrufen. Die Inzidenz von Agranulozytosen und die Letalität der Agranulozytosen haben seit Ein-

führung der Überwachung der ANC deutlich abgenommen. Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sind daher zwingend erforderlich und müssen in Übereinstimmung mit den behördlichen Empfehlungen durchgeführt werden.

Wegen der Risiken, die mit der Gabe von Leponex verbunden sind, darf das Arzneimittel nur bei solchen Patienten angewendet werden, bei denen die Therapie, wie in Abschnitt 4.1 aufgeführt, angezeigt ist und

- die zu Beginn 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
- 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 für weitere Untersuchungen, die auch ein EKG beinhalten sollten, an einen Facharzt 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 EKGs 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 mit Leponex 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 grippeähnliche 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 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, und ihre Behandlung mit Leponex kann mit der Zustimmung eines Hämatologen begonnen werden (siehe Abschnitt „Patienten mit gutartiger ethnisch bedingter Neutropenie (BEN)“).

#### Kontrollen der ANC

Innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Leponex ist das Differenzialblutbild zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass nur Patienten mit normaler ANC  $> 1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) das Arzneimittel erhalten. Nach Beginn der Behandlung mit Leponex müssen die Kontrollen der ANC während der ersten 18 Wochen wöchentlich und 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 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 grippeähnlichen Beschwerden, die sich zu entwickeln beginnen, sofort zu kontaktieren.

Bei Auftreten dieser Symptome oder Anzeichen einer Infektion muss sofort ein Differenzialblutbild angefertigt 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 mit Leponex die ANC kleiner als  $1\,000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ist.

Das Differenzialblutbild muss dann täglich bestimmt werden und die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich grippeähnlicher Symptome oder anderer Anzeichen von Infektionen überwacht werden. Es wird empfohlen, die hämatologischen Werte durch zwei Blutbildbestimmungen an zwei aufeinander folgenden Tagen bestätigen zu lassen; Leponex sollte jedoch schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden.

Auch nach Absetzen von Leponex sind weitere Blutbildbestimmungen erforderlich, bis das normale Blutbild wiederhergestellt ist.

**Tabelle 1:** Im Zusammenhang mit Leponex in Abhängigkeit von den ANC-Werten für die Allgemeinbevölkerung zu ergreifende Maßnahmen

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

Wenn Leponex abgesetzt wurde und die ANC unter  $1\,000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) 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  $\text{ANC} \geq 1\,000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Liegt die ANC zwischen  $500$  und  $999/\text{mm}^3$  ( $0,5 - 0,9 \times 10^9/\text{l}$ ), muss die Überwachung zweimal wöchentlich erfolgen. Clozapin sollte abgesetzt werden, wenn die ANC unter  $500/\text{mm}^3$  ( $0,5 \times 10^9/\text{l}$ ) fällt.

**Tabelle 2:** Im Zusammenhang mit Leponex in Abhängigkeit von den ANC-Werten für BEN-Patienten zu ergreifende Maßnahmen

| ANC/mm <sup>3</sup> (/l)                            | Erforderliche Maßnahmen                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 1\,000$ ( $\geq 1,0 \times 10^9$ )            | Fortsetzung der Leponex-Behandlung                                                                                                                                                                                |
| 500 – 999 ( $0,5 \times 10^9$ – $0,9 \times 10^9$ ) | Fortsetzung der Leponex-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 Leponex-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 Leponex wegen der Abnahme der ANC (siehe oben) abgebrochen wurde, darf Leponex nicht wieder angewendet werden.

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 an den Patienten 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 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 3 Tagen, aber weniger als 4 Wochen, unterbrochen wurde, sollte die Kontrolle der ANC weitere 6 Wochen lang wöchentlich erfolgen. Wenn keine Auffälligkeiten im Blutbild auftreten, kann das Monitoring in Abständen von höchstens 4 Wochen wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Leponex für 4 Wochen oder länger unterbrochen wurde, ist die Kontrolle wöchentlich während der nächsten 18 Behandlungswochen 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 angewendetes 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, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Leponex nicht einnehmen.

#### Eosinophilie

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

#### Thrombozytopenie

Im Falle einer **Thrombozytopenie** wird das Absetzen von Leponex empfohlen, wenn die Zahl der Thrombozyten unter 50000/mm<sup>3</sup> ( $50 \times 10^9/l$ ) sinkt.

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Während der Behandlung mit Leponex kann **orthostatische Hypotension**, mit oder ohne Bewusstlosigkeit, auftreten. Selten wurde über schwerwiegenden 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 bei schneller Dosissteigerung aufzutreten; in Einzelfällen wurden die erwähnten Komplikationen nach der ersten Dosis von Leponex beobachtet. Daher sollten Patienten, die eine Leponex-Therapie beginnen, engmaschig medizinisch überwacht werden. Bei Patienten mit Morbus Parkinson muss während der ersten Wochen der Behandlung der Blutdruck im Stehen und in der Rückenlage gemessen werden.

Eine Analyse der Sicherheitsdaten lässt vermuten, dass die Anwendung von Leponex 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 Leponex berichtet. Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie besteht bei Patienten, die eine persistierende Ruhetachykardie, insbesondere in den ersten zwei Monaten der Behandlung, und/oder Palpitationen, Arrhythmien, Schmerzen in der Brust und andere Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder myokardinfarktähnliche Symptome entwickeln. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen grippeähnliche Symptome ein. Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie muss Leponex sofort abgesetzt und der Patient schnellstmöglich an einen Kardiologen überwiesen werden.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Leponex eine Kardiomyopathie diagnostiziert wird, kann sich möglicherweise ein Mitralklappenfehler entwickeln. Über Mitralklappenfehler wurde in Fällen von Kardiomyopathien in Zusammenhang mit einer Leponexbehandlung berichtet. Diese Fälle von Mitralklappenfehlern berichteten entweder eine leichte oder moderate Mitralsuffizienz in der zweidimensionalen Echokardiographie (2DEcho) (siehe Abschnitt 4.8).

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

#### Myokardinfarkt

Es gab nach Markteinführung Berichte über **Myokardinfarkte** mit tödlichem Ausgang. Eine kausale Bewertung war in den meisten Fällen schwierig, da schwerwiegende kardiale Vorerkrankungen und plausible alternative Ursachen bestanden.

#### QT-Intervallverlängerung

Wie bei anderen Neuroleptika ist bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder familiärer Anamnese einer **QT-Verlängerung** Vorsicht angezeigt.

Wie bei anderen Neuroleptika ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QTc-Intervalls bekannt sind, Vorsicht angezeigt.

#### Zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien wurde in der dementen Population mit einigen atypischen Neuroleptika ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für **zerebrovaskuläre unerwünschte Ereignisse** beobachtet. Der Mechanismus für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko für andere Neuroleptika oder andere Patientengruppen kann nicht ausgeschlossen werden. Clozapin sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit besonderer Vorsicht eingesetzt werden.

#### Thromboembolie-Risiko

Leponex kann das Risiko einer **Thromboembolie** erhöhen, deshalb sollte eine Immobilisierung der Patienten vermieden werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Neuroleptika sind Fälle von venösen Thromboembolien (VTE) berichtet worden. Da Patienten, die mit Neuroleptika 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 Effekte

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** bis zum **Darmverschluss** und **Koprostase, paralytischer Ileus, Megakolon bis hin zum Darminfarkt/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. Falls die Diagnose eines MNS bestätigt wurde, sollte Leponex sofort abgesetzt werden und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

#### Stürze

Leponex kann Krämpfe, Somnolenz, posturale Hypotension, motorische und sensorische Instabilität auslösen, wodurch es zu Stürzen mit Brüchen oder anderen Verletzungen kommen kann. Für Patienten mit Erkrankungen, Begleiterscheinungen oder Medikationen, die diese Effekte verschlimmern, ist eine Abschätzung der Sturzgefahr zur Beginn der antipsychotischen Therapie und in regelmäßigen Abständen unter antipsychotischer Langzeittherapie nötig.

#### Metabolische Veränderungen

Atypische Neuroleptika, einschließlich Leponex, wurden mit metabolischen Veränderungen assoziiert, die das kardiovaskuläre/zerebrovaskuläre Risiko erhöhen können. Diese metabolischen Veränderungen können Hyperglykämie, Dyslipidämie und Gewichtszunahme einschließen. Während atypische Neuroleptika einige metabolische Veränderungen hervorrufen können, hat jedes Arzneimittel dieser Klasse sein eigenes spezifisches Profil.

#### 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. Patienten mit einer gesicherten Diagnose des Diabetes mellitus, die eine Therapie mit atypischen Neuroleptika begonnen haben, sollten wegen einer Verschlechterung der Glukose-Werte regelmäßig überwacht werden. Bei Patienten mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus (z. B. Fettleibigkeit, familiäre Anamnese eines Diabetes), die eine Behandlung mit atypischen Neuroleptika beginnen, sollten die Nüchternblutzuckerwerte zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung untersucht werden. Bei Patienten, die während der Therapie mit atypischen Neuroleptika Symptome einer Hyperglykämie entwickeln, sollten die Nüchternblutzuckerwerte getestet werden. In einigen Fällen kam es nach Absetzen der atypischen Neuroleptika zu einer Normalisierung der Hyperglykämie; jedoch benötigten einige Patienten eine weiterführende antidiabetische Behandlung trotz Absetzens des verdächtigen Arzneimittels. Das Absetzen von Clozapin sollte bei Patienten erwogen werden, bei denen die aktive medikamentöse Behandlung der Hyperglykämie nicht erfolgreich war.

#### Dyslipidämie

Unerwünschte Veränderungen der Lipide wurden bei Patienten beobachtet, die mit atypischen Neuroleptika, einschließlich Le-

ponex, behandelt wurden. Eine klinische Überwachung, einschließlich Baseline- und regelmäßige Follow-up-Lipid-Evaluierungen bei Patienten, die Clozapin einnehmen, wird empfohlen.

#### Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde bei Einnahme von atypischen Neuroleptika, einschließlich Leponex, beobachtet. Eine klinische Überwachung des Gewichtes wird empfohlen.

#### Rebound, Absetzerscheinungen

Nach plötzlichem Absetzen von Clozapin wurden akute Absetzerscheinungen 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

##### Leberfunktionsstörungen

Patienten mit einer vorbestehenden stabilen Lebererkrankung können Leponex erhalten, 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 Werte klinisch relevant erhöht (mehr als das Dreifache der oberen Normalwerte) oder treten Symptome eines 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 engmaschig überwacht werden.

##### Patienten ab 60 Jahren

Bei Patienten ab 60 Jahren 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. Patienten ab 60 Jahren, insbesondere Patienten mit beeinträchtigter Herz-Kreislauf-Funktion, können anfälliger für diese Komplikationen sein.

Patienten ab 60 Jahren können auch besonders anfällig sein für die anticholinergen Eigenschaften von Leponex wie Harnretention und Obstipation.

##### Erhöhte Sterblichkeit bei älteren Menschen mit Demenz

Ergebnisse aus zwei großen Beobachtungsstudien zeigten, dass ältere Menschen mit Demenz, die mit antipsychotischen Arzneimitteln behandelt werden, ein geringfügig erhöhtes Sterberisiko gegenüber denen, die nicht behandelt werden, haben. Es sind nicht ausreichend Daten verfügbar, um eine sichere Abschätzung des genauen Ausmaßes des Risikos zu geben. Der Grund für das erhöhte Risiko ist nicht bekannt.

Leponex ist nicht für die Behandlung demenzbedingter Verhaltensstörungen zugelassen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Kontraindizierte Begleitmedikation

Substanzen mit knochenmarksupprimierenden 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 ist 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 Coffein (siehe unten), Perazin und den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Fluvoxamin. Einige der übrigen Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wie Fluoxetin, Paroxetin und, in geringerem 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 (inklusive Kombinationen von Östrogen und Progesteron oder Progesteron alleine) sind CYP1A2-, CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren. Deshalb kann bei Beginn der Einnahme oder bei Unterbrechung von hormonellen Kontrazeptiva eine Dosisanpassung von Clozapin entsprechend den individuellen medizinischen Bedürfnissen erforderlich sein. Da der Clozapin-Plasmaspiegel durch Coffein erhöht und nach 5 Tagen ohne Coffein-Aufnahme um ca. 50 % sinken kann, können Dosisänderungen von Clozapin notwendig sein bei einer Änderung des Coffein-Konsums. Bei plötzlicher Beendigung des Zigarettenrauchens kann die Clozapin-Plasmakonzentration erhöht sein, was zu verstärktem Auftreten von Nebenwirkungen führen kann.

Es wurden Wechselwirkungen zwischen Citalopram und Clozapin berichtet, die das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, die mit Clozapin verbunden sind, erhöhen können. Die Art dieser Wechselwirkungen ist nicht vollständig geklärt.

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. Zu den bekannten CYP1A2-Induktoren gehört z. B. auch Omeprazol, dessen gleichzeitige Gabe zur Senkung des Clozapin-Plasmaspiegels führen kann. 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 Leponex 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 einer Neutropenie 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 Substanzen behandelt werden, die die Cytochrom-P450-Isoenzyme entweder hemmen oder induzieren. Mit trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen und Antiarrhythmika der Klasse 1<sub>C</sub>, die bekannterweise an das Cytochrom P450 2D6 binden, wurden bisher keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet.

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

Eine Auflistung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Leponex, die als die wichtigsten angesehen werden, ist in Tabelle 2 enthalten (dies ist keine abschließende Aufzählung).

**Tabelle 4:** Die häufigsten Arzneimittelwechselwirkungen mit Leponex

| Arzneimittel                                                                                                                                                                                                                                                       | Wechselwirkung                                                                                                                  | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wirkstoffe, die die Knochenmarkfunktion supprimieren (z. B. Carbamazepin, Chloramphenicol), Sulfonamide (z. B. Co-trimoxazol), Pyrazolon- Analgetika (z. B. Phenylbutazon), Penicillamin, zytotoxische Stoffe und lang wirkende Depot-Injektionen von Neuroleptika | Erhöhung des Risikos und/oder der Schwere einer Knochenmarksuppression.                                                         | Leponex <b>darf nicht</b> gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die bekanntermaßen das Potenzial haben, die Knochenmarkfunktion zu supprimieren (siehe Abschnitt 4.3).                                                                                                                |
| Benzodiazepine                                                                                                                                                                                                                                                     | Die gleichzeitige Anwendung kann das Risiko eines Kreislaufkollapses 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 Leponex zu einer bestehenden Benzodiazepin-Behandlung. |
| Anticholinergika                                                                                                                                                                                                                                                   | Leponex 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 aufgrund 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, sofern erforderlich die Dosen der proteingebundenen Substanzen angepasst werden.                                                 |
| 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 der reduzierten Wirkung von Clozapin ist in Betracht zu ziehen.                                                                                                                                                                                                  |
| CYP1A2-inhibierende Substanzen z. B. Fluvoxamin, Coffein, Ciprofloxacin, Parazin oder hormonelle Kontrazeptiva (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19) | Die gleichzeitige Gabe kann ein Ansteigen des Clozapin-Spiegels bewirken.                                                                                                    | Möglichkeit für einen Anstieg von Nebenwirkungen. Beim Absetzen von gleichzeitig gegebenen CYP1A2- oder CYP3A4-Inhibitoren ist Vorsicht angezeigt, da es dabei zu einem Abfall der Clozapin-Spiegel kommen kann.<br>Der Einfluss einer CYP2C19-Inhibition ist vermutlich gering. |

#### 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 Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Leponex) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Entzugserscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

Die für Clozapin wenigen verfügbaren Daten zum Einfluss auf die Fertilität beim Menschen sind nicht beweiskräftig. Bei männlichen und weiblichen Ratten hatte Clozapin bis zu einer Dosis von 40 mg/kg keinen Einfluss auf die Fertilität, was einer äquivalenten Dosis von 6,4 mg/kg oder etwa einem Drittel der maximal erlaubten Dosis für einen Erwachsenen entspricht.

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Als Ergebnis des Wechsels von anderen Neuroleptika zu Leponex 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

Leponex kann zu Sedierung führen und die Schwelle für Krampfanfälle senken. Daher sollte die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Arbeiten an Maschinen vermieden werden, vor allem während der ersten Wochen der Behandlung.

#### 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 Effekte und Fieber (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten Nebenwirkungen sind Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel, Tachykardie, Obstipation und übermäßiger Speichelfluss.

Die Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass ein variierender Anteil von Clozapin-behandelten Patienten (von 7,1 % bis 15,6 %) die Therapie aufgrund einer Nebenwirkung abgesetzt haben, darunter nur diejenigen, die Clozapin passend zugeordnet werden konnten. Die häufigsten Ereignisse als Ursache für das Absetzen waren Leukopenie, Somnolenz, Schwindel (ausgenommen Vertigo) und psychotische Störung.

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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 Agranulozytosen<sup>1</sup>

| Behandlungsperiode | Inzidenz der Agranulozytosen pro 100.000 beobachtete Patientenwochen <sup>2</sup> |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Wochen 0–18        | 32,0                                                                              |
| Wochen 19–52       | 2,3                                                                               |
| ab Woche 53        | 1,8                                                                               |

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

<sup>2</sup> Patientenzeiten sind die Summen der individuellen Zeiteinheiten der Patienten unter Beobachtung von der ersten Leponex-Gabe bis zum Auftreten der Agranulozytose. Zum Beispiel können 100.000 Patientenwochen bei 1.000 Patienten, die über 100 Wochen unter Beobachtung waren, bis zum Auftreten der Agranulozytose gesehen werden (100 x 1.000 = 100.000) oder bei 200 Patienten, die über 500 Wochen beobachtet wurden (200 x 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 %) trat in den ersten 18 Behandlungswochen auf.

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten wurden während der Behandlung mit Clozapin über eine verminderte Glukosetoleranz und/oder das Auftreten oder eine Verschlechterung von Diabetes mellitus berichtet. Bei mit Leponex behandelten Patienten ohne Hyperglykämie in der Vorgeschichte wurde in sehr seltenen Fällen über schwere Hyperglykämien berichtet, die manchmal zu Ketoazidosen und hyperosmolarem Koma führten. Bei den meisten Patienten normalisierte sich der Glukosespiegel nach Absetzen von Leponex und 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 im EEG führen, einschließlich des Auftretens von Spike/Wave-Komplexen. Es erhöht die epileptische Krampfbereitschaft dosisabhängig und 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 knochenmarksupprimierenden Eigenschaften vermieden werden und 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 Be-

wusstlosigkeit, 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 Dosissteigerung, 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 Symptome einer Herzinsuffizienz (z. B. unerklärliche Müdigkeit, Atembeschwerden, Kurzatmigkeit) oder andere myokardinfarktähnliche Symptome. Weitere Symptome, die zusätzlich zu den oben beschriebenen auftreten können, schließen grippeähnliche Symptome ein.

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

#### Gefäß Erkrankungen

Seltene Fälle einer Thromboembolie wurden berichtet.

#### Erkrankungen der Atemwege

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

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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 neuroleptischem Syndrom berichtet bei Patienten, die Leponex allein oder in Kombination mit Lithium oder anderen ZNS-aktiven Substanzen erhalten haben.

Akute Entzugsreaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die folgende Tabelle (Tabelle 4) fasst die unerwünschten Wirkungen zusammen, die spontan und aus klinischen Prüfungen berichtet wurden.

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### **Infektionen und parasitäre Erkrankungen**

Nicht bekannt:

Sepsis\*

#### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Häufig:

Leukopenie/verminderte Leukozytenzahl/Neutropenie, Eosinophilie, Leukozytose

Gelegentlich:

Agranulozytose

Selten:

Anämie

Sehr selten:

**Erkrankungen des Immunsystems**

Nicht bekannt:

**Endokrine Erkrankungen**

Nicht bekannt:

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Häufig:

Selten:

Sehr selten:

**Psychiatrische Erkrankungen**

Häufig:

Gelegentlich:

Selten:

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig:

Häufig:

Gelegentlich:

Selten:

Sehr selten:

Nicht bekannt:

**Augenerkrankungen**

Häufig:

**Herzkrankungen**

Sehr häufig:

Häufig:

Selten:

Sehr selten:

Nicht bekannt:

**Gefäßkrankungen**

Häufig:

Selten:

Nicht bekannt:

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Selten:

Sehr selten:

Nicht bekannt:

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig:

Häufig:

Selten:

Sehr selten:

Nicht bekannt:

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Häufig:

Selten:

Sehr selten:

Thrombozytopenie, Thrombozythämie

Angioödem\*, Leukozytoklastische Vaskulitis\*, Arzneimittel-exan-them mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)\*

Pseudophäochromozytom\*

Gewichtszunahme

Diabetes mellitus, verminderte Glukosetoleranz, Adipositas\*

Hyperosmolares Koma, Ketoazidose, schwere Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie

Dysarthrie

Dysphemie

Agitiertheit, Ruhelosigkeit

Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel

Krampfanfälle/Konvulsionen/myoklonische Zuckungen, extra-pyramidale Symptome, Akathisie, Tremor, Rigor, Kopf-schmerzen

Malignes neuroleptisches Syndrom

Konfusion, Delir

Spätdyskinesie, Symptome einer Zwangsstörung

Cholinerges Syndrom (nach plötzlichem Absetzen)\*, EEG-Verän-derungen\*

Pleurothotonus\*, Restless-Leg-Syndrom

Verschwommenes Sehen

Tachykardie

EKG-Veränderungen

Kreislaufkollaps, Arrhythmie, Myokarditis, Perikarditis/Perikard-erguss

Kardiomyopathie, Herzstillstand

Myokardinfarkt\*\*\*, Myokarditis\*\*\*, Brustschmerzen/Angina pectoris\*, Vorhofflimmern\*, Herzrasen\*, Mitralklappenfehler in Zusammenhang mit Clozapin-abhängiger Kardiomyopathie\*

Synkope, orthostatische Hypotonie, Hypertonie

Thromboembolie

Hypotonie\*, Venöse Thromboembolie

Aspiration von aufgenommener Nahrung, Pneumonie und Infek-tionen der unteren Atemwege mit möglicherweise tödlichem Ausgang, Schlafapnoe-Syndrom\*

Atemdepression/Atemstillstand

Pleuraerguss\*, verstopfte Nase\*

Obstipation, übermäßiger Speichelfluss

Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, trockener Mund

Dysphagie

Darmverschluss/paralytischer Ileus/Koprostase, Vergrößerung der Ohrspeicheldrüse

Megakolon\*\*\*, Darminfarkt/Ischämie\*\*\*, Darmnekrose\*, \*\*, Darmgeschwür\*, \*\* und Darmperforation\*, \*\*, Diarrhö\*, abdomi-nale Beschwerden/Sodbrennen/Dyspepsie\*, Colitis\*

Erhöhte Leberenzymwerte

Pankreatitis, Hepatitis, Ikterus

Fulminante Lebernekrose



Nicht bekannt:

Steatosis hepatis\*, Lebernekrose\*, Lebertoxizität\*, Leberfibrose\*, Leberzirrhose\*, Lebererkrankungen einschließlich solcher hepatischer Ereignisse mit lebensbedrohlichen Folgen wie Leberschaden (hepatisch, cholestatisch und gemischt), Leberversagen mit möglicherweise tödlichem Ausgang und Lebertransplantation\*.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten:

Hautreaktionen

Nicht bekannt:

Pigmentierungsstörungen\*

#### Skelettmuskulaturerkrankungen und Erkrankungen des Bindegewebes

Nicht bekannt:

Rhabdomyolyse\*, Muskelschwäche\*, Muskelspasmen\*, Muskelschmerzen\*, Systemischer Lupus Erythematoses\*

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig:

Harnverhalten, Harninkontinenz

Sehr selten:

Tubulo-interstitielle Nephritis

Nicht bekannt:

Nierenversagen\*, nächtliche Enuresis\*

#### Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen

Nicht bekannt:

Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten:

Priapismus

Nicht bekannt:

Retrograde Ejakulation\*

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

Benigne Hyperthermie, Störung der Schweiß- und Temperaturregulation, Fieber, Müdigkeit

Sehr selten:

Unerklärlicher plötzlicher Tod

Nicht bekannt:

Polysersitis

#### Untersuchungen

Selten:

Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte

#### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationen

Gelegentlich:

Stürze (bedingt durch Clozapin induzierte Krämpfe, Somnolenz, posturale Hypotension, motorische und sensible Instabilität)\*

\* Nebenwirkungen, die nach Markteinführung aufgetreten sind (Spontanberichterstattung und Literaturfälle).

\*\* Diese Nebenwirkungen sind manchmal mit tödlichem Ausgang.

Sehr selten wurden ventrikuläre Tachykardien und QT-Verlängerungen, die mit Torsades de pointes verbunden sein können, beobachtet, obwohl kein schlüssiger kausaler 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

In Fällen einer beabsichtigten oder versehentlichen akuten Überdosierung mit Leponex, über die Informationen verfügbar sind, betrug die Letalität 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.

#### Symptome der Intoxikation

Schläfrigkeit, Lethargie, Areflexie, Koma, Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitiertheit, Delirium, extrapyramidale Symptome, Hyperre-

flexie, Konvulsionen; übermäßiger Speichelfluss, Mydriasis, verschwommenes Sehen, Thermolabilität; Hypotonie, Kollaps, Tachykardie, kardiale Arrhythmien; Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Atemdepression oder -insuffizienz.

#### Therapie von Intoxikationen

Es gibt keine spezifischen Antidote für Leponex.

Magenspülung und/oder Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme der Substanz. Peritoneal- und Hämodialyse sind wahrscheinlich unwirksam. Symptomatische Behandlung unterlaufender 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 Spätnebenwirkungen 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 D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, und D<sub>5</sub>-Rezeptoren, zeigt aber eine hohe Affinität zum D<sub>4</sub>-Rezeptor.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Leponex besitzt 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 bei Patienten aus, 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, Amenorrhö, Galaktorrhö und Impotenz vermieden.

Als möglicherweise schwerwiegende unerwünschte Wirkungen 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<sub>max</sub> 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

Leponex wird vor der Ausscheidung nahezu vollständig durch CYP1A2 und CYP3A4 und in gewissem Ausmaß durch CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. 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 Fäzes finden sich nur Spuren der unveränderten Substanz. Clozapin wird in metabolisierter Form zu ca. 50 % über die Niere und zu ca. 30 % in den Fäzes 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 (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Povidon K30, Talkum, Maisstärke, Lactose-Monohydrat

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Tabletten zu 25 mg: 3 Jahre

Tabletten zu 100 mg: 3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen oder PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen, Braunglas-Flaschen (Klasse III) mit Polyethylen(PE)-Sicherheitsverschluss

Packungsgrößen*Leponex 25 mg*

Blisterpackungen:

Originalpackungen mit 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98 und 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 500 (10x50) und 5000 (100x50) Tabletten

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen:

Originalpackungen mit 7x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 84x1, 98x1 und 100x1 Tabletten

Klinikpackungen mit 500 (10x50x1) und 5000 (100x50x1) Tabletten

Weißes Polyethylen (PE) -Flaschen mit Polypropylen (PP) Verschlüssen mit innerer Versiegelung und Kinderschutz:

Klinikpackung mit 500 Tabletten

*Leponex 100 mg*

Blisterpackungen:

Originalpackungen mit 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98 und 100 Tabletten

Klinikpackungen mit 500 (10x50) und 5000 (100x50) Tabletten

Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen:

Originalpackungen mit 7x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 84x1, 98x1 und 100x1 Tabletten

Klinikpackungen mit 500 (10x50 x1) und 5000 (100x50 x1) Tabletten

Weißes Polyethylen (PE) -Flaschen mit Polypropylen (PP) Verschlüssen mit innerer Versiegelung und Kinderschutz:

Klinikpackung mit 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**

Viatri Healthcare GmbH

Lütticher Straße 5

53842 Troisdorf

**8. Zulassungsnummern**

Leponex 25 mg: 6499028.00.00

Leponex 100 mg: 6499028.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Leponex 25 mg: 29. Mai 2000/23. Juni 2014

Leponex 100 mg: 05. Juni 2000/23. Juni 2014

## 10. Stand der Information

Oktober 2025

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig