

# Leponex®

Mylan Pharma GmbH

## Zusammensetzung

Wirkstoff: Clozapinum. Hilfsstoffe: Excip. pro compr.

## Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Tabletten zu 25 mg und 100 mg, teilbar.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

### A. Therapieresistente Schizophrenie

Leponex ist nur bei therapieresistenten schizophrenen Patienten indiziert, die gemäss den untenstehenden Definitionen auf klassische Neuroleptika nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

Das Kriterium der *fehlenden Ansprechbarkeit* ist erfüllt, wenn vorherige Behandlungsversuche mit herkömmlichen Neuroleptika bei angemessener Dosierung und genügend langer Therapiedauer keine ausreichende klinische Besserung erbracht haben.

*Unverträglichkeit* liegt vor, wenn schwere, nicht beherrschbare neurologische Nebenwirkungen in Form von extrapyramidalen Störungen oder Spätdyskinesien auftreten, die eine wirksame antipsychotische Therapie mit herkömmlichen Neuroleptika verunmöglichen.

### B. Reduktion (längerfristig) des wiederholten suizidalen Verhaltens bei Schizophrenie und schizoaffectiver Störung

Leponex ist indiziert, um längerfristig das Risiko wiederholten suizidalen Verhaltens bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffectiver Störung zu verringern, bei welchen ein solches Risiko auf Grund der Krankheitsgeschichte und des gegenwärtigen klinischen Bildes angenommen wird.

### C. Psychose im Verlauf eines Morbus Parkinson

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

Das Versagen der Standardtherapie wird definiert als fehlende Kontrolle der psychotischen Symptome und/oder das Auftreten von funktional unakzeptablen Verschlechterungen der motorischen Symptome, nachdem folgende Massnahmen durchgeführt wurden:

- Absetzen der anticholinergen Medikation inkl. trizyklischer Antidepressiva;
- versuchsweise Reduktion der Dosis von Anti-Parkinson-Arzneimitteln mit dopaminerger Wirkung.

## Dosierung/Anwendung

Die Dosis ist individuell einzustellen. Jedem Patienten ist die niedrigste mögliche wirksame Dosis zu verabreichen. Vorsichtige Dosisitration und ein aufgeteiltes Dosierungsschema sind notwendig, um das Risiko auf Hypotonie, Anfälle und Sedierung zu minimieren. Die Tagesdosis kann auf ungleich hohe Einzeldosen aufgeteilt werden, wobei die höhere Einzeldosis vor dem Schlafengehen einzunehmen ist.

Es empfehlen sich folgende Dosierungen:

### A. Therapieresistente Schizophrenie

#### Initialdosis:

Am ersten Tag 1-2× 12.5 mg (eine halbe Tablette zu 25 mg), gefolgt von 1 oder 2 Tabletten zu 25 mg am zweiten Tag. Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis schrittweise um 25-50 mg täglich erhöht werden, bis innerhalb von 2-3 Wochen eine Tagesdosis von 300 mg erreicht ist. Danach kann die Tagesdosis im Bedarfsfall in halbwochentlichen oder vorzugsweise wöchentlichen Intervallen schrittweise um 50-100 mg weiter angehoben werden.

#### Therapeutischer Dosisbereich:

Bei den meisten Patienten stellt sich die antipsychotische Wirkung bei einer täglichen Dosierung von 300-450 mg, aufgeteilt auf 2-4 Einzeldosen, ein. Einige Patienten benötigen weniger hohe Tagesdosen, andere hingegen bis zu 600 mg.

#### Maximaldosis:

Bei einigen Patienten können zur Erzielung einer optimalen therapeutischen Wirkung höhere Dosen erforderlich sein; in solchen Fällen sind bis zu maximal 900 mg täglich zulässig, wobei das Aufstocken der Dosierung in Schritten von maximal 100 mg erfolgt. Bei Tagesdosen über 450 mg können vermehrt Nebenwirkungen (insbesondere Krampfanfälle) auftreten.

#### Erhaltungsdosis:

Wenn die maximale therapeutische Wirkung erreicht ist, kann der Patient häufig auf eine niedrigere Erhaltungsdosis eingestellt werden. Empfehlenswert ist deshalb eine allmähliche Dosisreduktion. Die Behandlung sollte während mindestens 6 Monaten fortgesetzt werden. Bei einer Tagesdosis bis 200 mg kommt eine einmalige Verabreichung am Abend in Frage.

#### Abbruch der Therapie:

Bei geplanter Beendigung der Leponex-Therapie empfiehlt sich die schrittweise Reduktion der Dosis über einen Zeitraum von 1-2 Wochen. Wenn das Mittel abrupt abgesetzt werden muss, z.B. wegen Leukopenie, ist der Patient hinsichtlich des Wiederauftretens der Psychose sowie der Symptome eines cholinergen Rebounds (z.B. vermehrtes Schwitzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) sorgfältig zu beobachten.

#### *Wiederaufnahme der Therapie:*

Bei Patienten, bei denen die letzte Leponex-Dosis mehr als 2 Tage zurückliegt, sollte eine erneute Behandlung mit 12.5 mg (einer halben Tablette zu 25 mg) begonnen werden, 1-2× verabreicht am ersten Tag. Ist diese Dosis gut verträglich, kann sie rascher auf das therapeutisch wirksame Niveau eingestellt werden, als für die Initialtherapie empfohlen wird. Allerdings ist bei Patienten, die zuvor bei der Initialbehandlung einen Atem- oder Herzstillstand erlitten haben (s. «Sonstige Vorsichtsmassnahmen»), damals aber mit Erfolg auf eine therapeutische Dosis eingestellt werden konnten, die erneute Einstellung der Dosis extrem vorsichtig vorzunehmen.

#### *Umstellung von einem anderen Neuroleptikum auf Leponex:*

Es wird im Allgemeinen empfohlen, Leponex nicht mit anderen Neuroleptika zu kombinieren. Soll ein Patient, der ein orales Neuroleptikum erhält, eine Leponex-Therapie beginnen, empfiehlt es sich, zuerst das andere Neuroleptikum - falls möglich - durch ausschleichende Dosierung über einen Zeitraum von ungefähr 1 Woche abzusetzen. Wenn das Neuroleptikum seit mindestens 24 Stunden vollständig abgesetzt ist, kann mit der Leponex-Behandlung wie oben beschrieben begonnen werden.

Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder mit Herz-Kreislauf-, Nieren- oder Leberkrankheiten ist die Therapie mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen und die Dosierung langsamer zu steigern.

Eine Dosisanpassung ist angezeigt bei Patienten, die Mittel erhalten, welche mit Leponex in einer Wechselwirkung stehen, wie z.B. Benzodiazepine, Carbamazepin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (s. «Interaktionen»).

#### *B. Reduktion (längerfristig) des wiederholten suizidalen Verhaltens bei Schizophrenie und schizoaffektiver Störung*

Die oben beschriebenen Dosierungs- und Anwendungsrichtlinien für die Anwendung von Leponex bei Patienten mit therapieresistanter Schizophrenie gelten auch, wenn Leponex bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung eingesetzt wird, die längerfristig ein Risiko wiederholten suizidalen Verhaltens aufweisen.

#### *C. Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie*

##### *Initialdosis:*

Die Initialdosis darf 12.5 mg (eine halbe Tablette mit 25 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.

##### *Erhaltungsdosis:*

Die durchschnittliche wirksame Dosis beträgt üblicherweise 25–37.5 mg/d. Falls die Behandlung mit einer Dosis von 50 mg/d über mindestens eine Woche keine ausreichende Wirksamkeit zeigt, kann die Dosierung vorsichtig in Schritten von 12.5 mg/Woche angehoben werden.

Eine Dosis von 50 mg/d sollte nur in Ausnahmefällen, die Maximaldosis von 100 mg/d 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.

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 Leponex in Schritten von 12.5 mg/Woche bis zur Maximaldosis von 100 mg/d 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 im Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» beschrieben. In diesem Fall ist eine sorgfältige psychiatrische Überwachung des Patienten geboten, da die Symptome schnell wieder auftreten können.

#### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

##### *Patienten mit Herzerkrankungen*

Bei Patienten mit Herzerkrankungen sollte mit einer niedrigen Dosis (1× 12.5 mg am ersten Tag) begonnen werden. Die Dosis sollte nur langsam und in kleinen Abschnitten erhöht werden. Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen sind kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»).

##### *Patienten mit Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz sollte mit einer niedrigen Dosis (1× 12.5 mg am ersten Tag) begonnen werden. Die Dosis sollte nur langsam und in kleinen Abschnitten erhöht werden.

**Patienten mit Leberinsuffizienz**

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz sollte Leponex nur mit Vorsicht und unter regelmässiger Überwachung der Leberfunktion verabreicht werden (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

**Kinder und Jugendliche**

Es bestehen keine Studien bei Kindern und Jugendlichen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Leponex.

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten (≥60 Jahre) wird empfohlen, die Behandlung bei einer besonders niedrigen Dosis zu beginnen (1× 12.5 mg am ersten Tag) und die anschliessenden Dosissteigerungen auf 25 mg/d zu beschränken.

**Kontraindikationen**

- Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit auf Clozapin oder andere Bestandteile der Formulierungen von Leponex;
- Patienten, bei denen keine regelmässigen Blutuntersuchungen durchgeführt werden können;
- Anamnestisch bekannte Granulozytopenie oder Agranulozytose (ausgenommen Granulozytopenie/Agranulozytose durch frühere Chemotherapien);
- gestörte Knochenmarkfunktion;
- unkontrollierte Epilepsie;
- alkoholische Psychose, Intoxikationspsychosen, Arzneimittelintoxikation, komatöse Zustände;
- Kreislaufkollaps und/oder ZNS-Depression jedwelcher Genese;
- schwere Nieren- oder Herzerkrankungen, Myokarditis;
- akute Lebererkrankungen mit Nausea, Anorexie oder Gelbsucht; fortschreitende Lebererkrankungen; Leberversagen;
- paralytischer Ileus;
- eine Behandlung mit Leponex darf nicht durchgeführt werden bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die möglicherweise eine Agranulozytose hervorrufen können; von der gleichzeitigen Anwendung von Depot-Neuroleptika wird abgeraten.

**Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen****Warnhinweise**

Potentiell schwere Nebenwirkungen, die durch die Leponex-Therapie verursacht werden, sind Granulozytopenie und Agranulozytose, die mit einer geschätzten Häufigkeit von 3% bzw. 0.7% auftreten. Im Falle der Agranulozytose kann der Verlauf lebensbedrohlich sein.

Die Inzidenz von Agranulozytosen und die Letalität der Agranulozytosen haben seit Einführung der Überwachung der Leukozyten- und neutrophilen Granulozytenzahl deutlich abgenommen. Die folgenden Vorsichtsmassnahmen sind daher zwingend erforderlich.

Die Anwendung von Leponex darf daher nur bei schizophrenen Patienten oder Patienten mit Psychosen bei Parkinsonerkrankung erfolgen, welche nachweislich auf andere Neuroleptika nicht oder nicht befriedigend ansprechen oder auf andere Neuroleptika mit schweren extrapyramidalen Nebenwirkungen, insbesondere Spätdyskinesien, reagieren.

Ausserdem darf Leponex bei schizophrenen und schizoaffektiven Patienten angewandt werden, bei denen längerfristig ein Risiko wiederholten suizidalen Verhaltens aufgrund der Krankheitsgeschichte oder des gegenwärtigen klinischen Bildes vorliegt.

Voraussetzung für die Anwendung von Leponex bei allen genannten Patientengruppen ist,

- dass zu Beginn der Behandlung eine normale Gesamtleukozytenzahl [Leukozytenzahlen  $\geq 3.5 \times 10^9/l$  ( $3'500/mm^3$ )] und ein normales Differentialblutbild vorliegen, und
- dass während der ganzen Behandlungsdauer und noch während eines Monats nach dem vollständigen Absetzen von Leponex regelmässige Kontrollen der Gesamtleukozytenzahl und wenn möglich der absoluten Zahl der neutrophilen Granulozyten durchgeführt werden (wöchentlich während der ersten 18 Behandlungswochen, danach mindestens einmal monatlich).

Patienten mit einer arzneimittelinduzierten Blutbildungsstörung in der Anamnese dürfen in keinem Fall mit Leponex behandelt werden (s. «Kontraindikationen»).

Ärzte, die Leponex verordnen, müssen sich strikt an die vorgeschriebenen Sicherheitsmassnahmen halten.

Ein Patient, der mit Leponex behandelt wird, sollte bei jeder Konsultation daran erinnert werden, sofort den behandelnden Arzt aufzusuchen, sobald er Anzeichen einer beginnenden Infektion feststellt. Besonderes Augenmerk ist grippeähnlichen Beschwerden sowie sonstigen Symptomen wie Fieber oder Halsschmerzen (Angina) zu schenken, die auf eine Infektion hindeuten. In solchen Fällen sollte eine sofortige Blutbildkontrolle durchgeführt werden.

**Spezielle Vorsichtsmassnahmen****Hämatologie**

Im Hinblick auf das Agranulozytoserisiko müssen die folgenden Vorsichtsmassnahmen unbedingt eingehalten werden:

Gleichzeitig mit Leponex dürfen keine Arzneimittel verwendet werden, die selbst ein erhebliches myelosuppressives Potential besitzen. Zu vermeiden ist auch die Kombination von Leponex mit Depot-Neuroleptika, da diese potentiell myelotoxischen Präparate in dringlichen Situationen, wie z.B. im Falle einer Granulozytopenie, nur langsam aus dem Organismus eliminiert werden.

Patienten mit primären Knochenmarkstörungen in der Anamnese dürfen mit Leponex nur behandelt werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Sie sollten vor der Behandlung von einem Hämatologen untersucht werden.

Bei Patienten mit niedriger Leukozytenzahl aufgrund einer gutartigen, ethnischbedingten Neutropenie sollte die Behandlung mit Leponex erst nach dem Einverständnis eines Hämatologen erfolgen.

***Leukozyten- und neutrophile Granulozyten-Monitoring:***

Um sicher zu stellen, dass nur Patienten mit normalen Leukozytenbefunden [Leukozytenzahl  $\geq 3.5 \times 10^9/l$  ( $3'500/mm^3$ ) und absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten  $\geq 2.0 \times 10^9/l$  ( $2'000/mm^3$ )] einer Leponex-Therapie zugeführt werden, müssen innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung die Leukozytenzahl ermittelt und das Differentialblutbild erstellt werden. Während den ersten 18 Behandlungswochen muss die Leukozytenzahl und wenn möglich die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten wöchentlich und danach, über die ganze Dauer der Therapie, mindestens einmal im Monat und nach dem vollständigen Absetzen von Leponex noch während eines Monats kontrolliert werden. Bei jeder Konsultation soll der Patient daran erinnert werden, dass er bei den ersten Anzeichen von Fieber, Halsweh oder anderen grippeähnlichen Symptomen und vor allem einer Infektion, welche auf Neutropenie hinweisen könnte, unverzüglich den behandelnden Arzt aufsuchen muss. Es muss sofort ein Differentialblutbild erstellt werden.

***Im Falle einer Unterbrechung der Therapie aus nicht hämatologisch bedingten Gründen:***

Bei seit mehr als 18 Wochen mit Leponex behandelten Patienten, deren Behandlung mehr als 3 Tage, aber weniger als 4 Wochen unterbrochen werden musste, soll die Leukozytenzahl während weiterer 6 Wochen wöchentlich kontrolliert werden. Tritt kein abnormes Blutbild auf, so können die Kontrollen weiterhin in Abständen von höchstens 4 Wochen durchgeführt werden. Wurde die Leponex-Behandlung während 4 Wochen oder länger unterbrochen, sind während der folgenden 18 Behandlungswochen wöchentliche Kontrollen erforderlich.

***Niedrige Leukozyten- und neutrophile Granulozyten-Werte:***

Fällt während der ersten 18 Wochen einer Leponex-Therapie die Leukozytenzahl auf  $3.5-3.0 \times 10^9/l$  ( $3'500-3'000/mm^3$ ) und/oder die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten auf  $2.0-1.5 \times 10^9/l$  ( $2'000-1'500/mm^3$ ) ab, sind mindestens  $2 \times$  wöchentlich hämatologische Kontrollen nötig, ebenso, wenn nach den 18 Wochen die Werte auf  $3.0-2.5 \times 10^9/l$  ( $3'000-2'500/mm^3$ ) resp.  $1.5-1.0 \times 10^9/l$  ( $1'500-1'000/mm^3$ ) abfallen.

Zusätzlich muss eine erneute Leukozytenbestimmung und ein Differentialblutbild erstellt werden, wenn die Leukozytenzahl wesentlich unter den Ausgangspunkt absinkt. Eine wesentliche Abnahme wird definiert als ein einmaliger Rückgang der Leukozytenzahl von  $3.0 \times 10^9/l$  ( $3'000/mm^3$ ) oder mehr oder als ein Rückgang von insgesamt  $3.0 \times 10^9/l$  ( $3'000/mm^3$ ) oder mehr innerhalb von 3 Wochen.

***Sofortiger Abbruch der Leponex-Behandlung:***

Ist zwingend, wenn die Leukozyten während der ersten 18 Wochen unter  $3.0 \times 10^9/l$  ( $3'000/mm^3$ ) und die neutrophilen Granulozyten unter  $1.5 \times 10^9/l$  ( $1'500/mm^3$ ) absinken, ebenso bei Werten unter  $2.5 \times 10^9/l$  ( $2'500/mm^3$ ) resp.  $1.0 \times 10^9/l$  ( $1'000/mm^3$ ) nach 18 Wochen. Die Leukozytenzahl und das Differentialblutbild müssen dann täglich ermittelt und die Patienten hinsichtlich grippeähnlicher Beschwerden oder anderer Symptome, die auf einen Infekt hindeuten, sorgfältig überwacht werden. Nach dem Absetzen von Leponex sind hämatologische Kontrollen durchzuführen, bis die Ausgangswerte wieder erreicht sind.

Wenn trotz Absetzen der Leponex-Behandlung die Leukozytenzahl unter  $2.0 \times 10^9/l$  ( $2'000/mm^3$ ) und/oder die Zahl der neutrophilen Granulozyten unter  $1.0 \times 10^9/l$  ( $1'000/mm^3$ ) fällt, soll für die weitere Behandlung ein erfahrener Hämatologe hinzugezogen werden.

Der Patient soll wenn möglich in eine hämatologische Spezialklinik eingewiesen werden, wo eine Isolierung zum Schutze des Patienten und die Verabreichung von GM-CSF (Granulozyten-/Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor) oder von G-CSF (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor) indiziert sein kann. Es empfiehlt sich, die Therapie mit dem Kolonie stimulierenden Faktor abzubrechen, wenn die Zahl der neutrophilen Granulozyten wieder auf über  $1.0 \times 10^9/l$  ( $1'000/mm^3$ ) angestiegen ist.

Beim Vorliegen eines Infekts ist eine frühzeitige Antibiotikatherapie wegen des drohenden septischen Schocks dringend angezeigt.

Patienten, bei denen Leponex wegen schlechter Leukozytenbefunde (siehe oben) abgebrochen werden musste, dürfen später nicht mehr mit Leponex behandelt werden. Eine Bestätigung der hämatologischen Laborwerte wird empfohlen, indem sie an 2 aufeinander folgenden Tagen geprüft werden; Leponex soll aber nach dem ersten Test abgesetzt werden.

Die Rezepte für Leponex müssen vom Arzt mit dem Vermerk «BBK sic» (BBK = Blutbildkontrolle) versehen werden.

Wenn die Zahl der eosinophilen Granulozyten über  $3.0 \times 10^9/l$  ( $3'000/mm^3$ ) (s. «Unerwünschte Wirkungen») ansteigt, ist Leponex abzusetzen; die Therapie mit Leponex soll erst wieder aufgenommen werden, wenn Werte unter  $1.0 \times 10^9/l$  ( $1'000/mm^3$ ) gemessen werden.

Tritt eine Thrombozytopenie (s. «Unerwünschte Wirkungen») auf, soll Leponex bei Werten unter  $50 \times 10^9/l$  ( $50'000/mm^3$ ) abgesetzt werden.

#### *Sonstige Vorsichtsmassnahmen*

##### *Kardiale Toxizität*

Bei Patienten mit Herzerkrankungen sollte mit einer niedrigen Dosis ( $1 \times 12.5$  mg am ersten Tag) begonnen werden. Die Dosis sollte nur langsam und in kleinen Abschnitten erhöht werden s. «Dosierung/Anwendung»). Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen sind kontraindiziert (s. «Kontraindikationen»).

Patienten mit einer Herzerkrankung in der Anamnese oder mit abnormen kardialen Befunden bei der körperlichen Untersuchung sollten einem Spezialisten überwiesen werden zwecks weiteren Abklärungen, die auch ein EKG beinhalten sollte (s. «Kontraindikationen»). Solche Patienten sollten nur behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen das Risiko eindeutig überwiegt. Der behandelnde Arzt sollte die Durchführung eines EKG vor der Behandlung in Betracht ziehen.

Eine orthostatische Hypotonie mit oder ohne Synkope kann mit Leponex auftreten. In seltenen Fällen (ungefähr 1 Fall auf 3'000 mit Leponex behandelten Patienten) kann der Kollaps tiefreichend und von einem Herz- und/oder Atemstillstand mit tödlichem Ausgang begleitet sein. Zu derartigen Vorfällen kann es am ehesten während der anfänglichen Dosiseinstellung kommen, wenn die Dosis rasch angehoben wird; in Einzelfällen traten sie sogar nach der ersten Dosis auf. Diese Komplikationen scheinen eher bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen oder anderen Psychopharmaka aufzutreten (s. «Interaktionen»). Deshalb benötigen Patienten, die mit einer Leponex-Therapie beginnen, eine sorgfältige ärztliche Überwachung.

Bei Patienten, bei welchen während der Behandlung mit Leponex eine Kardiomyopathie diagnostiziert wurde, besteht das Risiko, eine Mitralklappeninsuffizienz zu entwickeln. Mitralklappeninsuffizienz wurde in Fällen von Kardiomyopathie in Bezug auf die Behandlung mit Leponex gemeldet. Bei diesen Fällen handelte es sich um eine leichte oder mittelgradige Mitralklappeninsuffizienz, welche mittels 2-dimensionaler Echokardiographie (2D-Echo) detektiert wurde.

Bei Patienten mit Morbus Parkinson muss während der ersten Wochen der Behandlung der Blutdruck im Stehen und Liegen gemessen werden.

##### *Myokarditis und Kardiomyopathie*

Eine Ruhetachykardie, die mit Arrhythmie, Dyspnoe oder Symptomen einer Herzinsuffizienz einhergeht, kann selten während der zwei ersten Behandlungsmonate und sehr selten danach auftreten (s. «Unerwünschte Wirkungen»). Bei Auftreten dieser Symptome sind schnellstmöglich diagnostische Massnahmen einzuleiten, um eine Myokarditis auszuschliessen. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Symptome während der Titrationsphase von Leponex auftreten. Die Symptome bei der Clozapin-induzierten Myokarditis können auch den Beschwerden bei einem Myokardinfarkt oder einer Grippe ähneln. Aus dem Zeitraum nach der Markteinführung liegen Berichte über Myokarditis vor, einschliesslich solcher mit tödlichem Ausgang. Es wurden auch fatale Fälle von Myokardinfarkt beobachtet. Auf Grund der vorbestehenden schwerwiegenden kardialen Erkrankungen war die Kausalitätsbeurteilung jedoch sehr schwierig.

Bei Verdacht auf Myokarditis oder Kardiomyopathie muss Leponex sofort abgesetzt und der Patient schnellstmöglich an einen Kardiologen überwiesen werden.

Auch in den späteren Phasen der Behandlung können die gleichen Anzeichen und Symptome auftreten, und in Verbindung mit einer Kardiomyopathie stehen. Es sollten dann weitere Abklärungen durchgeführt werden. Wenn die Diagnose einer Kardiomyopathie bestätigt wird, muss die Behandlung abgebrochen werden. Patienten, bei denen eine Clozapin-induzierte Myokarditis oder Kardiomyopathie aufgetreten ist, sollen nicht erneut mit Clozapin therapiert werden.

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.

##### *QT-Verlängerung*

Wie bei anderen Neuroleptika ist Vorsicht angezeigt bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Krankheit oder QT-Verlängerung in der Familienanamnese.

Wie bei anderen Neuroleptika sollte Leponex mit Vorsicht verschrieben werden zusammen mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall erhöhen.

##### *Cerebrovaskuläre Ereignisse*

In der an Demenz leidenden Population wurde mit einigen atypischen Neuroleptika ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse beobachtet. Die Ursache für dieses erhöhte Risiko ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko kann für andere Neuroleptika oder andere Patientengruppen nicht ausgeschlossen werden. Leponex sollte daher bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

##### *Epilepsie*

Leponex kann die Krampfschwelle reduzieren. Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte müssen während der Leponex-Therapie engmaschig überwacht werden, da dosisabhängige Krampfanfälle berichtet wurden (s. «Interaktionen»). In solchen Fällen sollte die Dosis reduziert und, sofern notwendig, eine antikonvulsive Therapie begonnen werden.

Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sollte die Initialdosis  $1 \times 12.5$  mg am ersten Tag betragen, und die Dosissteigerung ist langsam und in kleinen Schritten vorzunehmen (s. «Dosierung/Anwendung»).

#### *Fieber*

Während einer Leponex-Therapie kann es zu vorübergehenden Temperaturanstiegen über 38 °C mit Häufigkeitsspitzen in den ersten 3 Behandlungswochen kommen. Dieses Fieber ist im Allgemeinen gutartig. Gelegentlich kann es in Verbindung mit einer Zu- oder Abnahme der Leukozytenzahl auftreten. Bei Patienten mit Fieber ist dessen Ursache sorgfältig abzuklären, um die Möglichkeit eines zugrunde liegenden Infektes oder einer entstehenden Agranulozytose auszuschliessen. Bei hohem Fieber muss die Möglichkeit eines malignen neuroleptischen Syndroms (NMS) in Betracht gezogen werden. Falls das NMS diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit Leponex sofort unterbrochen werden und die notwendigen therapeutischen Massnahmen eingeleitet werden.

Da Leponex eine Sedierung und Gewichtszunahme bewirken kann, wodurch das Thromboembolierisiko erhöht wird, ist eine Immobilisierung der Patienten zu vermeiden.

#### *Stürze*

Leponex kann Krampfanfälle, Schläfrigkeit, posturale Hypotonie, motorische und sensorische Instabilität verursachen, die zu Stürzen und dadurch bedingt zu Knochenbrüchen oder anderen Verletzungen führen können. Bei Patienten mit Krankheiten, Zuständen oder Medikationen, die diese Auswirkungen verstärken könnten, ist bei der Einleitung der antipsychotischen Therapie eine Gesamtbeurteilung des Sturzrisikos durchzuführen. Eine solche Beurteilung soll bei Patienten mit einer langfristigen antipsychotischen Therapie regelmässig wiederholt werden.

#### *Anticholinerge Effekte*

Leponex wirkt anticholinerg, was zu unerwünschten Wirkungen auf den Gesamtkörper führen kann. Deshalb ist bei Prostatahypertrophie und Engwinkelglaukom eine sorgfältige Überwachung des Patienten notwendig. Wahrscheinlich aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften kann Leponex in unterschiedlichem Ausmass zu einer Abnahme der Darmperistaltik führen, deren Symptome von Obstipation, Koprostase und Darmverschluss bis hin zum paralytischen Ileus, Megakolon und Darminfarkt/-ischämie reichen. In seltenen Fällen führten solche Ereignisse zu einem letalen Ausgang (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Zur Vermeidung von Komplikationen wird während der Behandlung mit Leponex eine sorgfältige Überwachung zur frühzeitigen Erkennung einer beginnenden Obstipation gefolgt von einer wirksamen Behandlung der Obstipation empfohlen.

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.

Wenn die gleichzeitige Gabe von Benzodiazepinen (und anderer zentralwirksamer Substanzen) erwogen wird, sind besondere Vorsichtsmassnahmen zu beachten (s. «Interaktionen»).

#### *Metabolische Veränderungen*

Atypische antipsychotische Arzneimittel, einschliesslich Leponex, wurden mit metabolischen Veränderungen, welche das kardiovaskuläre/cerebrovaskuläre Risiko erhöhen können, assoziiert. Diese metabolischen Veränderungen können Hyperglykämie, Dyslipidämie und Gewichtszunahme miteinschliessen. Während die atypischen antipsychotischen Arzneimittel einige metabolische Veränderungen verursachen können, hat jedes Arzneimittel in seiner Wirkstoffklasse eigenes spezifisches Risikoprofil.

#### *Hyperglykämie*

Es wurden Fälle von Diabetes mellitus, schwerer Hyperglykämie bis hin zur Ketoacidose bzw. zum hyperosmolaren Koma berichtet, auch bei Patienten, die in ihrer Anamnese keine Hyperglykämie bzw. keinen Diabetes mellitus aufwiesen. Der Zusammenhang mit Leponex ist nicht gesichert, allerdings kam es bei den meisten Patienten nach Absetzen von Leponex zu einer Normalisierung der Blutzuckerwerte. In wenigen Fällen war die Reexposition positiv. Studien über den Einfluss von Leponex auf den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus liegen nicht vor. Bei Patienten mit Diabetes mellitus, die mit atypischen Antipsychotika anfangen, 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 anfangen, sollten vor der Behandlung und regelmässig während der Behandlung auf Nüchternblutzuckerwerte getestet werden.

Bei Patienten, die mit Leponex behandelt werden und bei denen eine Hyperglykämie mit Symptomen wie z.B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie oder Schwächezustand auftritt, sollte eine mögliche Verschlechterung der Glukosetoleranz in Betracht gezogen 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, in anderen Fällen musste die Hyperglykämie trotz Absetzen von atypischen Antipsychotika weiterbehandelt werden. Bei Patienten mit signifikanter behandlungsbedingter Hyperglykämie sollte das Absetzen von Leponex erwogen werden.

#### ***Dyslipidämie***

Bei Patienten, welche mit atypischen Antipsychotika, einschliesslich Leponex, behandelt wurden, wurden ungewünschte Fettveränderungen beobachtet. Klinisches Monitoring, einschliesslich Baseline und regelmässigen Follow-ups, wird empfohlen.

#### ***Gewichtszunahme***

Bei Patienten, welche mit atypischen Antipsychotika, einschliesslich Leponex, behandelt wurden, wurde Gewichtszunahme beobachtet. Es wird ein klinisches Monitoring des Gewichts empfohlen.

#### ***Spezielle Patientengruppen***

##### ***Lebererkrankungen***

Patienten mit stabilen vorbestehenden Lebererkrankungen dürfen Leponex erhalten, die Leberfunktion muss aber regelmässig überprüft werden. Bei Patienten, welche während der Leponex-Behandlung Symptome möglicher Leberfunktionsstörungen entwickeln wie Nausea, Erbrechen oder Anorexie, müssen unverzüglich Leberfunktionstests durchgeführt werden. Wenn die Erhöhung der Werte klinisch signifikant ist oder Zeichen einer Gelbsucht auftreten, muss Leponex abgesetzt werden. Erst wenn die Werte wieder normal sind, darf die Leponex-Therapie wieder aufgenommen werden. In solchen Fällen ist eine engmaschige Kontrolle angezeigt.

##### ***Nierenerkrankungen***

Bei Patienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz sollte mit einer niedrigen Dosis (1× 12.5 mg am ersten Tag) begonnen werden (s. «Dosierung/Anwendung»).

##### ***Ältere Patienten (≥60 Jahre)***

Bei älteren Patienten wird empfohlen die Therapie mit einer niedrigeren Dosis zu beginnen (s. «Dosierung/Anwendung»).

Unter der Behandlung mit Leponex kann es zu orthostatischer Hypotonie kommen. Seltene Fälle von Tachykardie, welche längere Zeit bestehen bleiben kann, wurden berichtet. Ältere Patienten (≥60 Jahre), insbesondere solche mit einer beeinträchtigten Herz-Kreislauf-Funktion können auf diese Wirkungen empfindlicher reagieren.

Ältere Patienten können auch teilweise besonders empfindlich auf die anticholinergen Effekte von Leponex (z.B. Harnretention und Obstipation) reagieren.

##### ***Psychose/Verhaltensstörung bei älteren Patienten mit Demenz***

Ältere Patienten (≥60 Jahre) mit Psychose/Verhaltensstörung im Rahmen einer Demenz zeigten unter der Einnahme von atypischen Neuroleptika ein im Vergleich zu Placebo erhöhtes Mortalitätsrisiko. Analysen von 17 placebokontrollierten Studien ergaben ein 1.6 bis 1.7-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Placebo. Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit unter Neuroleptika sind: Sedierung, kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. Arrhythmien, plötzlicher Herztod) oder pulmonale Erkrankungen (z.B. Pneumonie mit oder ohne Aspiration). Leponex ist nicht für die Behandlung von Psychosen/Verhaltensstörung bei älteren Patienten (≥60 Jahre) mit Demenz zugelassen.

##### ***Rebound-/Entzugssymptome***

Falls ein abrupter Unterbruch der Behandlung mit Leponex notwendig ist (z.B. bei einer Leukopenie), sollten Patienten auf das Wiederauftreten von psychotischen Symptomen und Symptomen assoziiert mit cholinergem Rebound wie Schweissausbrüche, Kopfweg, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö vorsichtig beobachtet werden.

#### ***Interaktionen***

##### ***Pharmakodynamische Interaktionen***

Arzneimittel, die ein erhebliches myelosuppressives Potential haben, sollten nicht mit Leponex kombiniert werden. Lang wirkende Depot-Neuroleptika (mit möglichen myelosuppressiven Eigenschaften) sollten 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 (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, spezielle Vorsichtsmassnahmen»).

Leponex kann die zentralen Wirkungen von Alkohol, MAO-Hemmern und die dämpfende Wirkung von Narkotika, Antihistaminica und Benzodiazepinen erhöhen. Fatale Fälle wurden bei Kombination von Clozapin mit diesen Substanzen inkl. Methadon beobachtet.

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Kombination von Leponex mit Benzodiazepinen oder anderen Psychopharmaka und auch bei denjenigen Patienten, welche solche Arzneimittel bis vor wenigen Tagen erhalten haben, da in solchen Fällen ein erhöhtes Risiko eines Kreislaufkollapses besteht, der in seltenen Fällen tiefreichend sein und zu einem Herz- oder Atemstillstand führen kann. Es ist nicht sicher, ob der Kollaps des Kreislauf- oder Atmungssystems durch eine Dosisanpassung verhindert werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Lithium oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln kann das Risiko eines malignen neuroleptischen Syndroms erhöhen.

Wegen der Möglichkeit additiver Wirkungen ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln mit anticholinergen, blutdrucksenkenden oder respiratorisch dämpfenden Eigenschaften besondere Vorsicht geboten.

Dank seiner anti-alpha-adrenergen Eigenschaften kann Leponex die blutdrucksteigernde Wirkung von Noradrenalin oder anderer vorwiegend Alpha-adrenerger Mittel herabsetzen und die Druckwirkung von Adrenalin umkehren.

Da Leponex die Krampfschwelle absenken kann, ist gegebenenfalls eine Anpassung der anti-epileptischen Medikation nötig. Selten wurden schwere epileptische Anfälle, einschliesslich des erstmaligen Auftretens von Krampfanfällen, und Einzelfälle von Delirium bei der Kombination von Leponex mit Valproinsäure berichtet. Dieser Effekt beruht möglicherweise auf einer pharmakodynamischen Interaktion, deren Mechanismus nicht bekannt ist.

Leponex kann die Plasmakonzentration von Substanzen mit sehr hoher Proteinbindung (z.B. Warfarin und Digoxin) auf Grund ihrer Verdrängung von den Plasmaproteinen erhöhen. Sofern erforderlich, sollte die Dosis der protein-gebundenen Stoffe angepasst werden.

Wie bei anderen Neuroleptika sollte Leponex mit Vorsicht verschrieben werden zusammen mit Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QTc-Intervall erhöhen oder ein Elektrolytungleichgewicht verursachen.

#### *Pharmakokinetische Interaktionen*

Clozapin ist ein Substrat für viele CYP450 Isoenzyme; die wichtigsten sind 3A4, 1A2 und 2D6. Dies sollte das Risiko für metabolische Interaktionen, verursacht durch die Beeinflussung einer einzelnen Isoform, minimieren. Bei Patienten, welche gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die eine Affinität zu einem oder mehreren dieser Enzyme besitzen, sollte trotzdem der Clozapin-Plasmaspiegel eng kontrolliert werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die diese Isoenzyme beeinflussen, kann zu einem Absinken oder einem Anstieg der Plasmaspiegel von Clozapin und/oder der gleichzeitig verabreichten Substanzen führen.

Theoretisch ist es möglich, dass die Plasmaspiegel von trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen und Antiarrhythmika vom Typ Ic, von denen bekannt ist, dass sie sich an Cytochrom P450 2D6 binden, durch Clozapin erhöht werden. Die Verordnung von niedrigeren Dosen kann angebracht sein. Allerdings ist bis jetzt nicht über klinisch relevante Interaktionen berichtet worden.

Die Kombination von Leponex mit Substanzen, die bekannterweise die Aktivität von CYP450-Isoenzymen beeinflussen, kann zu einem *Anstieg oder Absinken* der Plasmaspiegel von Clozapin führen:

#### *Inhibitoren:*

- Die Verabreichung von Enzym-Inhibitoren wie Cimetidin (Inhibitor von CYP1A2, 3A4 und 2D6), Erythromycin (Inhibitor von CYP3A4), Clarithromycin, Azithromycin, Fluvoxamine (1A2), Perazin (1A2), Ciprofloxacin (1A2) oder oralen Kontrazeptiva (1A2, 3A4, 2C19) zusammen mit einer hoch dosierten Leponex-Therapie wurde mit erhöhten Plasma-Clozapin-Spiegeln und dem Auftreten von Nebenwirkungen verbunden.
- Über erhöhte Plasma-Clozapin-Spiegel wurde bei Patienten berichtet, die das Mittel in Kombination mit Fluvoxamin (Inhibitor von CYP3A4 und CYP1A2; bis zu zehnfach erhöht) oder andern selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) wie Paroxetin (Inhibitor von CYP1A2, 2D6), Sertralin (Inhibitor von CYP2C8/9, 2D6) oder Fluoxetin (Inhibitor von CYP2D6; bis zu zweifach erhöht) oder Citalopram (möglicherweise ein schwacher CYP1A2 Inhibitor, mit dem wahrscheinlich geringsten Potential von allen SSRIs für klinisch signifikante Interaktionen) erhielten. Es wurde allerdings über klinisch relevante Fälle von Interaktionen bei Komedikation Citalopram-Clozapin berichtet. Erhöhungen der Clozapinspiegel wurden auch bei Kombination mit Venlafaxin beobachtet.
- Azolantimykotika und Proteasehemmer sind starke Inhibitoren/Induktoren von CYP3A4. Es ist zu erwarten, dass auch diese zu klinisch relevanten Interaktionen mit Clozapin führen können. Jedoch wurden bis heute keine Interaktionen berichtet.

#### *Substrate:*

- Coffein (Substrat von CYP1A2) kann die Clozapin-Plasmaspiegel erhöhen. Nach 5 Tagen ohne Coffein-Aufnahme sinken die Clozapin-Plasmaspiegel um ca. 50%. Dies sollte bei Änderungen des Kaffee/Tee-Konsums berücksichtigt werden. Unter gleichzeitiger Therapie mit 2× 250 mg Ciprofloxacin wurde ein signifikanter Anstieg von Clozapin und N-Desmethyl-Clozapin beobachtet. Ebenfalls wurden Fälle von Interaktionen mit Norfloxacin und Enoxacin berichtet.

#### *Induktoren:*

- Arzneimittel, welche P450 CYP3A4 induzieren (wie z.B. Carbamazepin und Rifampicin), können die Plasma-Clozapin-

Spiegel senken. Das Absetzen von gleichzeitig verabreichtem Carbamazepin führte zu einem Anstieg der Plasma-Clozapin-Spiegel.

- Aus der gleichzeitigen Anwendung von Phenytoin erfolgte eine Senkung des Plasma-Clozapin-Spiegels, was zu einer verminderten Wirksamkeit einer zuvor wirksamen Leponex-Dosis führte.
- Da Tabakrauch CYP1A2 induziert, kann eine plötzliche Tabakabstinenz bei starken Rauchern zu erhöhten Plasmaspiegeln von Clozapin und damit zu vermehrten Nebenwirkungen führen.
- Omeprazol ist ein Induktor von CYP1A2 und CYP3A4 und ein Hemmer von CYP2C19. Vereinzelt wurden über Interaktionen mit Protonenpumpeninhibitoren berichtet (erniedrigte Clozapin-Konzentrationen unter Omeprazol und Pantoprazol bzw. unter Kombination von Lansoprazol mit Paroxetin).

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

In Studien wurden gewisse toxische Effekte bei Tieren beobachtet (s. «Präklinische Daten»). Es liegen keine klinischen Daten mit Anwendung bei Schwangeren vor.

Da man über keine kontrollierten Studien am Menschen verfügt, ist die Unbedenklichkeit von Leponex während der Schwangerschaft nicht erwiesen. Nutzen und Risiko der Therapie mit Leponex sind im Falle einer Schwangerschaft besonders sorgfältig abzuwägen.

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.

#### **Nicht teratogene Effekte**

Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Trimesters antipsychotische Arzneimittel eingenommen hatten, besteht nach der Geburt das Risiko für extrapyramidal motorische und/oder Entzugssymptome. Es wurde über Ruhelosigkeit, ungewöhnlich erhöhten oder verminderten Muskeltonus, Zittern, Schläfrigkeit, Atemnot und Ernährungsstörungen berichtet. Der Schweregrad dieser Komplikationen war unterschiedlich: während in einigen Fällen die Symptome selbstlimitierend waren, wurden in anderen Fällen die Neugeborenen auf der Intensivstation betreut und für längere Zeit hospitalisiert.

Antipsychotische Arzneimittel, inklusive Leponex sollten während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es ist klar notwendig. Ist während der Schwangerschaft ein Absetzen der Behandlung erforderlich, so soll dies nicht abrupt geschehen.

#### **Stillzeit**

In Tierversuchen liess sich Leponex in der Milch nachweisen. Da es einen Effekt auf Säuglinge hat sollten Mütter, die mit Leponex behandelt werden, nicht stillen.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Leponex beeinträchtigt die Reaktionsfähigkeit, die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen.

Da Leponex sedierend wirkt und die Krampfschwelle herabsetzen kann, sind vor allem in den ersten Behandlungswochen Aktivitäten wie Autofahren oder das Bedienen von Maschinen zu unterlassen.

### **Unerwünschte Wirkungen**

*Häufigkeitsdefinition: «Sehr häufig» (≥1/10), «häufig» (≥1/100, <1/10), «gelegentlich» (≥1/1'000, <1/100), «selten» (≥1/10'000, <1/1'000), «sehr selten» (<1/10'000), einschliesslich Einzelfälle.*

Die schwerwiegendsten unerwünschten Reaktionen mit Clozapin sind Agranulozytose, Krampfanfälle, kardiovaskuläre Ereignisse und Fieber (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Schläfrigkeit/Sedierung, Schwindel, Tachykardie, Obstipation und übermässiger Speichelfluss.

Die Daten aus klinischen Studien zeigten, dass ein variabler Anteil der mit Clozapin behandelten Patienten (7.1 bis 15.6%) die Therapie auf Grund der unerwünschten Wirkungen abgebrochen hat. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die zu einem Therapieabbruch führten, waren Leukopenie, Schläfrigkeit, Schwindel (Vertigo ausgenommen), und psychotische Erkrankungen.

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

*Häufig:* Leukopenie, verminderte Leukozytenzahl, Neutropenie. *Gelegentlich:* Agranulozytose. *Selten:* Lymphopenie.

*Sehr selten:* Thrombozytopenie, Thrombozytose, Anämie.

Unter einer Behandlung mit Leponex besteht das Risiko einer *Granulozytopenie* und/oder einer *Agranulozytose*. Obwohl nach Absetzen der Behandlung im Allgemeinen reversibel, kann die Agranulozytose zu einer Sepsis führen und tödlich verlaufen.

Die Mehrheit der Agranulozytosefälle (ca. 70%) treten innerhalb der ersten 18 Behandlungswochen auf.

Da das rechtzeitige Absetzen der Leponex-Behandlung notwendig ist, um den Übergang in den lebensbedrohlichen Zustand der Agranulozytose zu verhindern, muss die Leukozytenzahl unbedingt regelmässig kontrolliert werden (s. «Spezielle Vorsichtsmassnahmen»).

Eine unerklärte Leukozytose und/oder eine Eosinophilie können auftreten, besonders in den ersten Wochen einer Behandlung mit Leponex.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Häufig bis sehr häufig:* Gewichtszunahme (4-31%) z. T. in erheblichem Ausmass.

*Selten:* verminderte Glukosetoleranz, Diabetes mellitus auch bei Patienten, die anamnestisch keine Vorerkrankungen an Hyperglykämie bzw. Diabetes mellitus hatten.

*Sehr selten:* schwere Hyperglykämie bis hin zur Ketoazidose bzw. zum hyperosmolaren Koma, und zwar auch bei Patienten, die in ihrer Anamnese keine Vorerkrankung an Hyperglykämie bzw. Diabetes mellitus aufwiesen, Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämien.

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

*Häufig:* Sprechstörungen. *Gelegentlich:* Stottern (Dysphemie). *Selten:* Unruhe, Agitiertheit. *Sehr selten:* Zwangsstörungen.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

*Sehr häufig:* Schläfrigkeit und Sedierung (39-46%), Schwindel (19-27% inkl. oder exkl. Benommenheit).

*Häufig:* Kopfschmerzen, Tremor, Rigor, Akathisie, extrapyramidale Symptome, Krampfanfälle, Konvulsionen, myoklonische Zuckungen.

*Selten:* Verwirrtheit, Delirium.

Leponex kann EEG-Veränderungen, u.a. das Auftreten von «Spike-and-wave»-Komplexen, hervorrufen. Es setzt die Krampfschwelle in einer dosisabhängigen Weise herab und kann myoklonische Zuckungen oder generalisierte Anfälle auslösen. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Symptome ist erhöht bei einer schnellen Dosissteigerung und bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie. In diesen Fällen ist die Dosis zu reduzieren und nötigenfalls eine Behandlung mit Antikonvulsiva einzuleiten. Carbamazepin ist wegen seines myelosuppressiven Potentials zu meiden, und bei anderen Antikonvulsiva ist die Möglichkeit einer pharmakokinetischen Interaktion zu berücksichtigen. Es wurde über fatale Fälle von Konvulsionen berichtet.

Extrapyramidale Symptome sind milder und weniger häufig als diejenigen, welche unter einer Behandlung mit herkömmlichen Neuroleptika auftreten. Akute Dystonie ist keine nachgewiesene Nebenwirkung einer Leponex-Behandlung.

Spätdyskinesie wurde in sehr seltenen Fällen bei Patienten unter Leponex berichtet, die mit anderen Neuroleptika behandelt worden waren, so dass sich kein Kausalzusammenhang nachweisen lässt. Bei Patienten, die mit anderen Neuroleptika Spätdyskinesien entwickelten, stellte sich unter Leponex eine Besserung ein.

Es wurde gelegentlich über malignes neuroleptisches Syndrom bei Patienten berichtet, die Leponex entweder allein oder zusammen mit Lithium oder anderen zentral wirksamen Mitteln erhielten. Dies erfordert das sofortige Absetzen des Arzneimittels und eine intensive stationäre Therapie. Das maligne neuroleptische Syndrom äussert sich mit den folgenden Hauptsymptomen: Rigor, Hyperthermie, psychische Veränderungen, vegetative Labilität.

#### *Augenerkrankungen*

*Häufig:* verschwommenes Sehen.

#### *Herzkrankungen*

*Sehr häufig:* Tachykardie (25%) (insbesondere in den ersten Wochen einer Behandlung mit Leponex).

*Sehr selten:* Herzstillstand.

EKG-Veränderungen (ST-Segment-Senkung, Abflachung und Inversion der T-Wellen, Reizleitungsstörungen) können häufig auftreten, und vereinzelt wurde über Fälle von Herzrhythmusstörungen, Perikarditis mit oder ohne Perikarderguss, Kardiomyopathien und Myokarditiden (mit oder ohne Eosinophilie) berichtet; einige davon verliefen letal. Klinisch können die Symptome auch einen Herzinfarkt imitieren oder grippalen Beschwerden ähneln. Deshalb sollte bei Patienten unter Leponex, bei welchen eine Ruhetachykardie auftritt, die mit Arrhythmien, Dyspnoe oder Symptomen einer Herzinsuffizienz einhergeht, die Diagnose einer Myokarditis in Erwägung gezogen werden, wenn sich diese bestätigt, ist Leponex abzusetzen.

*Sehr seltene* Fälle von Kardiomyopathie wurden berichtet. Wenn eine Kardiomyopathie diagnostiziert wurde, muss Leponex abgesetzt werden.

#### *Gefässerkrankungen*

*Häufig:* Hypertonie, orthostatische Hypotonie, Synkope.

*Selten:* Thromboembolie inkl. fatale Fälle und kombiniert mit Organnekrosen (z.B. Intestinum), Kreislaufkollaps als Ergebnis einer schweren Hypotonie, insbesondere in Verbindung mit einer aggressiven Dosistitration, mit der möglicherweise schwerwiegenden Konsequenz eines Herz- oder Atemstillstandes.

Die Prävalenz und Schwere der Hypotonie werden durch die Geschwindigkeit und das Ausmass der Dosissteigerung beeinflusst.

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

*Selten:* Aspiration von aufgenommener Nahrung (als Folge einer Dysphagie).

*Sehr selten:* Atemdepression, Atemstillstand. Während der Therapie mit Leponex wurde über Pneumonien und Infektionen des unteren Atemtraktes berichtet, die fatalen Ausgang haben können.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

*Sehr häufig:* Obstipation (14-25%), übermässiger Speichelfluss (31-48%).

*Häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, trockener Mund. *Selten:* Dysphagie.

*Sehr selten:* Vergrösserung der Ohrspeicheldrüse, Darmverschluss, paralytischer Ileus, Koprostase.

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

*Häufig:* Erhöhte Leberenzymwerte. *Selten:* Hepatitis, Ikterus, akute Pankreatitis. *Sehr selten:* Fulminante Lebernekrose.

Wenn Gelbsucht auftritt, ist Leponex unverzüglich abzusetzen (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Sonstige Vorsichtsmassnahmen»).

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

*Sehr selten:* Hautreaktionen.

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

*Häufig:* Harninkontinenz, Harnverhalten. *Sehr selten:* Tubulo-interstitielle Nephritis, Niereninsuffizienz, Nierenversagen.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

*Sehr selten:* Priapismus, Impotenz, Veränderung der Ejakulation, Dysmenorrhoe.

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

*Häufig:* Müdigkeit, Fieber, benigne Hyperthermie, Störung der Schweiß- und Temperaturregulation.

#### *Untersuchungen*

*Selten:* Erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte. *Sehr selten:* Hyponatriämien.

Über sehr seltene Vorfälle von ventrikulärer Tachykardie, Herzstillstand und QT-Verlängerung, die möglicherweise im Zusammenhang mit Torsades De Pointes stehen, wurde berichtet, obwohl kein schlüssiger Kausalzusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels besteht.

#### *Todesfälle unter Therapie*

Es ist bekannt, dass unter psychiatrischen Patienten, die mit herkömmlichen antipsychotischen Mitteln behandelt werden, wie auch bei solchen, die nicht unter medikamentöser Therapie stehen, unerwartete, plötzliche Todesfälle auftreten können.

Plötzliche Todesfälle auch bei jüngeren Patienten wurden unter Leponex beobachtet; sie könnten mit den kardiovaskulären Nebenwirkungen unter Leponex zusammenhängen (EKG-Veränderungen, Arrhythmien, Kardiomyopathien und Myokarditiden).

#### *Auflistung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus Spontanmeldungen nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)*

##### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Sepsis.

##### *Erkrankungen des Immunsystems*

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Manifestationen (DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Angioödem, leukozytoklastische Vaskulitis.

##### *Endokrine Erkrankungen*

Pseudophäochromozytom.

##### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Adipositas.

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Cholinerges Syndrom, EEG Veränderungen, Pleurothotonus (Pisa-Syndrom), Restless-Legs-Syndrom.

##### *Herzerkrankungen*

Myokardinfarkt (mitunter mit tödlichem Ausgang), Myokarditis (mitunter mit tödlichem Ausgang), Brustschmerzen/Angina pectoris, Palpitationen, Vorhofflimmern, Mitralklappeninsuffizienz im Zusammenhang mit Leponex-assoziiierter Kardiomyopathie.

##### *Gefässerkrankungen*

Hypotonie.

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

Pleuraerguss, Schlafapnoe-Syndrom, verstopfte Nase.

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Megakolon und Darminfarkt/-ischämie (mitunter mit tödlichem Ausgang), sowie intestinale Nekrose, intestinale Ulzeration und Darmperforation mit möglicherweise tödlichem Ausgang, Diarrhö, abdominelle Beschwerden, Sodbrennen, Verdauungsstörungen, Colitis.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Lebersteatose, Lebernekrose, Lebertoxizität, Leberfibrose, Leberzirrhose, Leberschädigungen mit damit verbundenen lebensbedrohlichen Konsequenzen, wie Leberversagen und Lebertransplantation bis hin zum Tod.

#### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Pigmentierungsstörungen.

#### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Rhabdomyolyse, Muskelschwäche, Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, systemischer Lupus erythematoses.

#### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Nierenversagen, nächtliches Einnässen.

#### **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Retrograde Ejakulation.

#### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Polyserositis.

#### **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen**

Stürze (im Zusammenhang mit Clozapin-induzierten Krampfanfällen, Schläfrigkeit, posturaler Hypotonie, motorischer und sensorischer Instabilität).

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Überdosierung**

Massive Überdosierung, irrtümlich oder in suizidaler Absicht, bedeutet eine ernsthafte Gefährdung des Patienten!

In Fällen einer beabsichtigten oder versehentlichen akuten Leponex-Überdosierung, zu denen Angaben über den Ausgang vorliegen, beträgt die Mortalität zur Zeit ca. 12%. Die meisten Todesfälle standen mit Herzversagen oder aspirationsbedingter Pneumonie in Verbindung und traten bei Dosen über 2'000 mg ein. Es gibt Berichte über Patienten, die sich von einer Überdosis von mehr als 10'000 mg 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 zu lebensbedrohlichen komatösen Zuständen und in einem Fall zum Tod. Bei Kleinkindern führte die Einnahme von 50-200 mg zu starker Sedierung oder Koma ohne tödlichem Ausgang.

#### **Symptomatik**

Schläfrigkeit, Lethargie, Koma, Areflexie; Verwirrtheit, Halluzinationen, Agitiertheit, Delirium; extrapyramidale Symptome, Hyperreflexie, Konvulsionen; übermässiger Speichelfluss, Mydriasis, Thermolabilität, es kann eine tiefe Hypothermie auftreten; Hypotonie, Kollaps, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (insbesondere AV-Block, Extrasystolen), Reizleitungsstörungen; Aspirationspneumonie, Dyspnoe, Atemdepression oder -insuffizienz.

#### **Behandlung**

Ein spezifisches Antidot ist bisher nicht bekannt. Folgende unspezifische therapeutische Massnahmen sind angezeigt:

Sofortige und wiederholte Magenspülung und anschliessende Verabreichung von Aktivkohle innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme des Mittels. Peritonealdialyse und Hämodialyse sind kaum wirksam.

Intensive Überwachung und Stützung von Atmung und Kreislauf (EKG, Monitorüberwachung).

Laufende Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts.

Bei Oligurie oder Anurie Peritoneal- oder Hämodialyse (wegen der starken Eiweissbindung wird das Arzneimittel durch diese Massnahmen jedoch nicht wesentlich schneller eliminiert).

Bestimmte Symptome können medikamentös beeinflusst werden. Es wirken:

- *Gegen anticholinerge Erscheinungen:* die Parasympathomimetika Physostigmin (ZNS-gängig), sonst Pyridostigmin oder Neostigmin.
- *Gegen Herzrhythmusstörungen:* je nach Symptomatik; Kalium, Natriumbicarbonat oder Digitalis; Chinidin und Procainamid sind kontraindiziert.
- *Gegen Hypotonie:* Infusionen (Albumin, Plasmaexpander). Als Kreislaufmittel hat sich am besten Dopamin oder Angiotensin bewährt. Kontraindiziert: Adrenalin und andere Sympathomimetika mit beta-adrenerger Wirkung (Auslösung einer zusätzlichen Vasodilatation).

- *Gegen Krämpfe:* Diazepam i.v., Phenytoin langsam i.v. Kontraindiziert: langwirkende Barbiturate.

Wegen einer möglichen Spätwirkung soll der Patient während mindestens 5 Tagen überwacht werden.

### Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: N05AH02

#### Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Leponex, ein trizyklisches Dibenzodiazepinderivat, ist ein antipsychotisch wirkendes Mittel, das sich in pharmakologischer und klinisch-therapeutischer Hinsicht von den herkömmlichen Neuroleptika unterscheidet.

In pharmakologischen Versuchen löst Clozapin keine Katalepsie aus und bewirkt keine Hemmung des durch Apomorphin oder Amphetamin induzierten stereotypen Verhaltens. Die Substanz besitzt eine schwache Dopaminrezeptoren blockierende Aktivität an den D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>5</sub>-Rezeptoren, zeigt aber zusätzlich zu potenten anti-alpha-adrenergen, anticholinergen, antihistaminen und die Arousalreaktion hemmenden Wirkungen eine starke Wirksamkeit gegenüber dem D<sub>4</sub>-Rezeptor. Zudem besitzt Clozapin antiserotoninerge Eigenschaften.

#### Klinische Wirksamkeit

In der klinischen Anwendung führt Leponex zu einer rasch einsetzenden, ausgeprägten Sedierung und wirkt stark antipsychotisch, insbesondere auch bei Patienten, die auf andere Arzneimittel nicht ansprechen. In solchen Fällen vermag Leponex die positiven (produktiven) wie auch die negativen Symptome der Schizophrenie zu bessern. Eine klinisch relevante Besserung wurde bei etwa einem Drittel der Patienten innerhalb der ersten 6 Behandlungswochen beobachtet und bei ungefähr 60% der Fälle, bei welchen die Behandlung bis zu 12 Monaten fortgesetzt wurde. Zudem wurde bei einigen Arten von Wahrnehmungsstörungen eine Besserung beschrieben.

Eine Studie über 2 Jahre hat gezeigt, dass Leponex im direkten Vergleich mit einem anderen atypischen Neuroleptikum in der chronischen Anwendung das Risiko suizidalen Verhaltens bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung signifikant verringert. Eine akute Wirkung auf Suizidalität in der kurzfristigen Anwendung oder eine antisuizidale Wirkung bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wurde nicht untersucht, von einer Anwendung bei diesen Indikationen wird deshalb abgeraten. Leponex darf nicht bei Depressionen mit psychotischen Symptomen eingesetzt werden.

In dieser Studie wurden 980 Patienten in randomisierter Weise der Behandlung mit Leponex oder der Behandlung mit der aktiven Kontrollsubstanz zugeordnet; 62% der Patienten litten an einer Schizophrenie und 38% an einer schizoaffektiven Störung. Aus statistischen Gründen wurde die Suizidalität mit zwei Ereignismessungen erfasst (Typ 1- und Typ 2-Ereignisse). Nach 2 Jahren war die kumulative Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Typ 1 Ereignisses (d.h. eindeutige Suizidversuche, vollendete Suizide oder Spitaleinweisungen, um einen Suizid zu verhindern), bei den mit Leponex behandelten Patienten geringer (24%), als bei den mit dem anderen atypischen Neuroleptikum behandelten Patienten (32%):

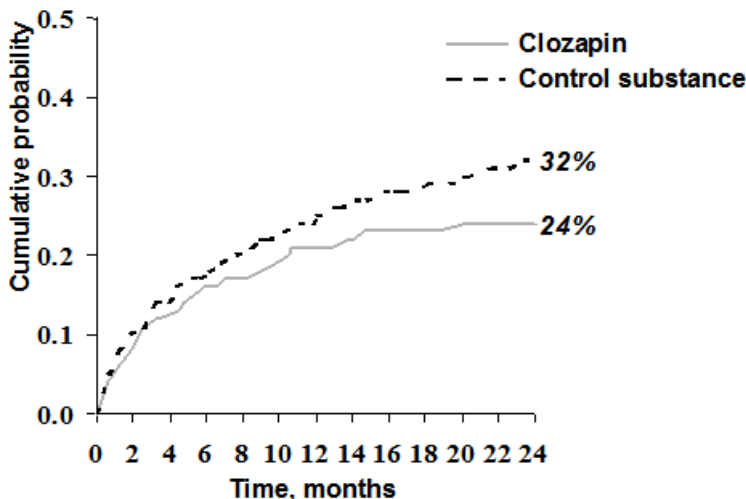


Abb.: Kaplan-Meier Schätzung der kumulativen Wahrscheinlichkeit eines eindeutigen Suizidversuchs, eines vollendeten Suizides oder Spitaleinweisungen, um einen Suizid zu verhindern (Typ I-Ereignisse).

Typ 2-Ereignisse (es wurde die Suizidalität zusätzlich zu den Typ 1-Ereignissen mit mehreren Scores gemessen) traten zu 28% unter Clozapin und zu 37% unter dem anderen atypischen Neuroleptikum auf. Erfolgreiche Suizide wurden bei 5 Patienten unter Clozapin und bei 3 Patienten unter der aktiven Kontrolle beobachtet, dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Ferner ergaben epidemiologische Studien bei mit Leponex behandelten Patienten einen ungefähr siebenfachen Rückgang der Selbstmordrate und der Suizidversuche im Vergleich zu Schizophrenen, die kein Leponex erhielten.

Leponex erzeugt praktisch keine ernsthaften extrapyramidalen Störungen wie akute Dystonie oder ein voll ausgebildetes Parkinson-Syndrom; parkinsonähnliche Nebenwirkungen und Akathisie sind selten. Im Gegensatz zu herkömmlichen Neuroleptika erhöht die Leponex-Behandlung auch kaum oder nicht den Prolaktin-Spiegel, so dass Nebenwirkungen wie Gynäkomastie, Amenorrhoe, Galaktorrhoe oder Impotenz weniger häufig zu erwarten sind.

### **Pharmakokinetik**

#### **Absorption**

Oral verabreichtes Leponex wird zu 90-95% resorbiert; Geschwindigkeit oder Ausmass der Absorption werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Der Wirkstoff von Leponex, Clozapin, unterliegt einem mässigen «First-pass»-Metabolismus; die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 50-60%. Unter «Steady-state»-Bedingungen werden die maximalen Blutspiegel bei zweimal täglicher Verabreichung im Mittel nach 2.1 h (Bandbreite 0.4 bis 4.2 h) erreicht.

Dosiserhöhungen von 37.5 auf 75 und 150 mg 2x/d verabreicht, führten während «Steady-state»-Bedingungen, proportional zur Dosis, zu linearen Zunahmen der Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve (AUC) sowie der maximalen und minimalen Plasmaspiegel.

#### **Distribution/Metabolismus**

Das Verteilungsvolumen beträgt 1.6 l/kg. Clozapin wird nahezu zu 95% an Plasma-Protein gebunden.

Clozapin wird vor der Elimination fast vollständig metabolisiert von CYP1A2 und 3A4 und zum Teil auch von CYP2C19 und 2D6.

Von den Hauptmetaboliten ist nur das Desmethyl-Clozapin pharmakologisch aktiv. Seine Wirkung gleicht jener von Clozapin; sie ist jedoch erheblich schwächer und von kürzerer Dauer.

#### **Elimination**

Clozapin wird in zwei Phasen ausgeschieden; seine durchschnittliche terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt 12 h (zwischen 6 und 26 h).

Nach Einzeldosen von 75 mg betrug die durchschnittliche terminale Halbwertszeit 7.9 h; sie erhöhte sich auf 14.2 h, wenn durch Verabreichung von Tagesdosen von 75 mg während mindestens 7 Tagen «Steady-state»-Bedingungen erreicht wurden.

Im Urin und in den Fäzes wurden lediglich Spuren der unveränderten Substanz nachgewiesen. Ca. 50% der verabreichten Dosis werden in metabolisierter Form im Urin und 30% in den Fäzes ausgeschieden.

#### **Kinetik spezieller Patientengruppen**

Trotz fehlender pharmakokinetischer Studien erscheint aufgrund des Metabolismus und der Ausscheidung von Leponex besondere Vorsicht beim Vorliegen von Leber-, Gallen- und Nierenerkrankungen geboten. In schweren Fällen solcher Erkrankungen ist Leponex wegen des Kumulationsrisikos kontraindiziert.

### **Präklinische Daten**

#### **Mutagenität**

*In vitro* und *in vivo*-Tests ergaben keine Hinweise auf ein für den Menschen relevantes mutagenes Potential von Clozapin.

#### **Karzinogenität**

Nach Verabreichung von maximal tolerierten Dosen (35 mg/kg/d) an Ratten zeigte sich kein karzinogenes Potential für Clozapin. Desgleichen war keine Evidenz eines tumorigenen Effektes bei Mäusen festzustellen.

#### **Reproduktionstoxizität**

Fertilitäts- und frühe Embryonalstudien an Ratten zeigten Effekte auf die Implantationen und das Wachstum der Föten bis zu einer Dosis von 40 mg/kg. Die Exposition lag bei der Ratte um einen Faktor von ca. 6 über der Exposition beim Menschen bei einer Dosierung von 0.74 mg/kg. Bei Kaninchen wurden bei einer Dosis von 20 mg/kg bei 5 Tieren Aborte beobachtet; postnatale Effekte wurden beobachtet, doch ist deren Bedeutung für das menschliche Risiko nicht bekannt.

Laktation/postnatale Entwicklung: Wurden Ratten während der späten Phase der Trächtigkeit und der Laktation behandelt, waren die Überlebensraten der Jungen von laktierenden Muttertieren, denen Dosen bis zu 40 mg/kg verabreicht wurden, vermindert und die Jungen waren hyperaktiv. Es gab jedoch keinen bleibenden Effekt auf die Entwicklung der Jungen nach der Entwöhnung und die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.

### **Sonstige Hinweise**

#### **Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### **Besondere Lagerungshinweise**

Leponex soll nicht über 30 °C aufbewahrt werden. Arzneimittel soll für Kinder unerreichbar aufbewahrt werden.

### **Zulassungsnummer**

37491 (Swissmedic).

**Zulassungsinhaberin**

Mylan Pharma GmbH, 6312 Steinhausen.

**Stand der Information**

Mai 2019.

28437 / 13.09.2019

---

<b>Produkt</b> Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
<b>LEPONEX Tabl 25 mg</b> N05AH02 Clozapin	Mylan Pharma GmbH Blister 50 Stk	25.70	A SL O+ 20%
<b>LEPONEX Tabl 100 mg</b> N05AH02 Clozapin	Mylan Pharma GmbH Blister 50 Stk	53.95	A SL O+ 20%

---