

Novartis Pharma Leponex[®], Injektionslösung

Hinweis: Die Behandlung mit Leponex[®] kann nur erfolgen, wenn der behandelnde Arzt über die Richtlinien der kontrollierten Anwendung informiert ist und sein Einverständnis durch einen unterschriebenen Revers bei der Herstellerfirma dokumentiert hat. Die Auslieferung von Leponex[®] an die Apotheke erfolgt nur, wenn ein unterschriebener Revers des verordnenden Arztes beim Hersteller vorliegt.

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Leponex[®], Injektionslösung
Wirkstoff: Clozapin

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

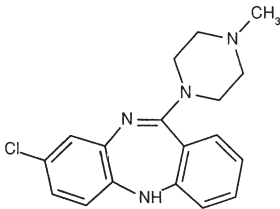
3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Trizyklisches Neuroleptikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Ampulle zu 2 ml enthält:
50 mg Clozapin

Die Wirksubstanz hat folgende Strukturformel und Bezeichnung:



Clozapin

Das Molekulargewicht beträgt: 326,83

3.3 Sonstige Bestandteile

Butylhydroxyanisol, Laurinsäure, mittelkettige Triglyceride

4. Anwendungsgebiete

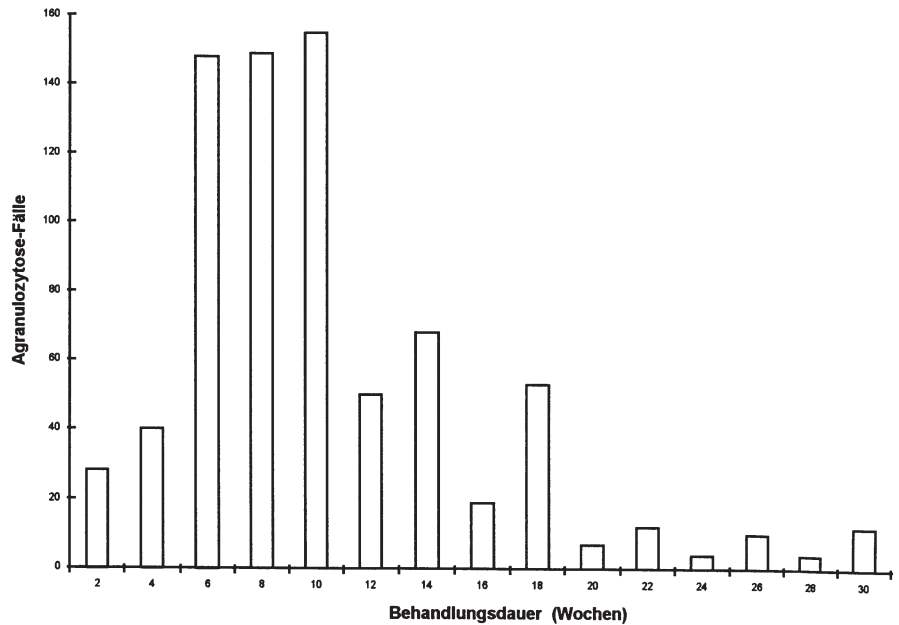
Leponex dient zur Behandlung von

- akuten und chronischen Formen schizophrener Psychosen.

Die Behandlung mit Leponex setzt voraus, dass

- vor Beginn der Behandlung ein normaler Leukozyten-Befund vorliegt (Leukozytenzahl größer als 3.500/mm³, normales Differenzialblutbild),
- regelmäßige Kontrollen der Leukozyten-Zahl durchgeführt werden können (wöchentlich in den ersten 18 Behandlungswochen, danach mindestens einmal monatlich und nach dem Absetzen über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen),
- der Patient auf andere vergleichbare Medikamente nicht anspricht oder diese nicht verträgt. Nichtansprechbarkeit ist definiert als Ausbleiben einer befriedigenden klinischen Besserung trotz Verabreichung von mindestens zwei Neuroleptika aus unterschiedlichen pharmakologischen Klassen, die für eine angemessene Dauer und in angemessenen Dosen verabreicht wurden.

AGRANULOZYTOSE UND BEHANDLUNGSDAUER



Häufigkeit des Auftretens von Agranulozytose in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer bei weltweit von 1972 bis 1995 berichteten 997 Agranulozytosefällen (Krupp, P., Dev, V. J.: Granulocytopenia during LEPONEX Treatment. Situation Report 31st December 1995).

5. Gegenanzeigen

Leponex darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder gegen einen der anderen Inhaltsstoffe;
- bei Patienten, die bereits auf Leponex, auf andere Neuroleptika oder sonstige Arzneimittel mit einer Schädigung der Blutbildung reagiert haben (Ausnahme: Leukopenie durch Zytostatika);
- bei Patienten mit Erkrankungen des Blutes oder des blutbildenden Systems, insbesondere, wenn die weißen Blutkörperchen betroffen sind;
- bei akuten Vergiftungen mit zentralwirksamen Substanzen, z. B. Alkohol, Hypnotika, Analgetika, Psychopharmaka oder anderen Mitteln;
- bei Patienten mit medikamentös ungenügend kontrollierter Epilepsie;
- bei Kreislaufkollaps und/oder ZNS-Depression jeglicher Genese;
- bei vergiftungsbedingten Psychosen und Bewusstseinsstörungen;
- bei schweren Erkrankungen des Herzens, der abführenden Gallenwege und der Niere;
- bei aktiven Lebererkrankungen, die mit Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Ikterus einhergehen, progressiven Lebererkrankungen, Leberversagen;
- bei Darmatonie;
- in der Stillzeit.

Leponex soll nicht angewendet werden

- bei Engwinkelglaukom; andernfalls muss der Augeninnendruck sorgfältig überwacht werden;
- in Kombination mit Depotneuroleptika vom trizyklischen Typ, da das Risiko einer Blutbildungsstörung möglicherweise erhöht ist.

Patienten mit einer anamnestisch bekannten primären Knochenmarks-Erkrankung sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-

Abwägung mit Leponex behandelt werden. Vor Beginn der Behandlung sollte ein Hämatologe zu Rate gezogen werden.

Bei Patienten, die wegen einer ethnisch bedingten benignen Neutropenie verminderte Leukozytenwerte aufweisen, kann nach gründlicher Würdigung des Einzelfalles und mit Einverständnis eines Hämatologen die Leponex-Therapie begonnen werden.

Die Erfahrungen in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren reichen nicht aus, um die Anwendung von Leponex bei dieser Altersgruppe empfehlen zu können.

Leponex sollte nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, die Blutbildungsstörungen hervorrufen können, da möglicherweise das Risiko für diese Komplikation erhöht wird.

Besondere Vorsicht ist geboten bei älteren Patienten, bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand sowie bei bestehendem Krampfleiden, bei kardiovaskulärer Vorschädigung, schweren Hirnleistungsstörungen und Prostatavergrößerung sowie bei Neigung zu Arzneimittelallergien. Der Einsatz von Leponex bei diesen Patienten sollte nur durch den erfahrenen Arzt erfolgen.

Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Zu einer Anwendung von Clozapin in der Schwangerschaft liegen unzureichende Daten vor. Clozapin passiert die Plazenta und geht in die Amnionflüssigkeit über. Tierexperimentelle Studien gaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Clozapin, jedoch wurden mögliche Auswirkungen auf Verhalten und Lernfähigkeit der pränatal exponierten Jungtiere nicht untersucht. Daher darf Clozapin in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der zu erwartende therapeutische Nutzen das mögliche Risiko für das Kind rechtfertigt.

Leponex[®], Injektionslösung Novartis Pharma

Clozapin akkumuliert in der Muttermilch. Da mit pharmakologischen Wirkungen beim Säugling zu rechnen ist, darf Clozapin während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Besonderer Hinweis

Bei Vorliegen einer Leberkrankheit sind regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion erforderlich.

6. Nebenwirkungen

Blutbildendes System

Leponex kann dosisunabhängig Blutzellschäden in Form von Leukopenie, Granulozytopenie und Thrombopenie hervorrufen und bei weiterer Verabreichung zu Agranulozytose und Panzytopenie führen. Nach neuesten Erkenntnissen beträgt die Inzidenz der Granulozytopenie ca. 3 %, die der Agranulozytose ca. 1 %. Ca. 83 % der weltweit beobachteten Agranulozytosen traten innerhalb der ersten 18 Behandlungswochen auf; der Gipfel des Auftretens lag zwischen der 6. und 10. Behandlungswoche.

Die durch Leponex verursachte Agranulozytose ist im Allgemeinen bei rechtzeitiger Erkennung und Behandlung reversibel. In Einzelfällen kann eine Agranulozytose zu einer Sepsis und zum Tode führen.

Erste Anzeichen einer Blutbildstörung können sein: *Grippeähnliche Symptome, z. B. Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen sowie Mundschleimhautentzündungen und gestörte Wundheilung.* Bei Auftreten dieser Anzeichen muss sofort ein Differenzialblutbild angefertigt werden. Da die Nichtbeachtung dieser Anzeichen zu schwerwiegenden Komplikationen, wie z. B. zu einer Agranulozytose mit letalem Ausgang führen kann, ist der Patient über die genannten Erstsymptome aufzuklären. Bei Auftreten dieser Symptome sollte der Patient sofort einen Arzt verständigen, bevor Leponex erneut angewandt wird.

Kontrolluntersuchungen:

Um Blutbildveränderungen rechtzeitig erkennen zu können, müssen folgende Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden:

a) Vor Behandlungsbeginn:

Vor Behandlungsbeginn sind das Differenzialblutbild und die Thrombozytenzahl zu kontrollieren. Die Kontrolle des Blutbildes darf dabei nicht länger als maximal 10 Tage zurückliegen. Nur bei unauffälligen Werten (Leukozytenzahl größer als 3.500/mm³) darf eine Leponex-Behandlung begonnen werden.

b) Während der Behandlung:

In den ersten 18 Behandlungswochen sind die Leukozyten wöchentlich, danach in monatlichen Abständen zu zählen, solange die Therapie mit Leponex erfolgt. Nach dem Absetzen ist die Leukozytenzahl über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen zu kontrollieren.

c) Therapieunterbrechung:

Sollte die Therapie aus nicht-hämatologischen Gründen bei Patienten, die länger als 18 Wochen mit Leponex behandelt wurden, für einen Zeitraum von mehr als 3 Tagen, aber weniger als 4 Wochen unterbrochen werden, sollte bei erneuter Einstellung auf Leponex die Zählung der

Leukozyten in wöchentlichen Abständen über die nächsten 6 Wochen erfolgen. Wenn keine Schädigungen des Blutbildes auftreten, kann das Monitoring in monatlichen Abständen wieder aufgenommen werden. Wenn die Behandlung mit Leponex für 4 Wochen oder länger unterbrochen wurde, ist bei erneuter Einstellung auf Leponex die Zählung der Leukozyten wie unter b) vorzunehmen.

d) Zusätzliche Blutbildkontrollen:

Bei raschem Absinken der Leukozytenzahl ist ein Differenzialblutbild durchzuführen, um gegebenenfalls eine Verminderung der Granulozytenzahl frühzeitig zu erkennen.

Das Differenzialblutbild ist zweimal pro Woche zu kontrollieren, wenn folgende Werte vorliegen:
 Abfall der Leukozytenzahl bei zwei aufeinander folgenden Messungen um 3.000/mm³ oder mehr
 Abfall der Leukozytenzahl innerhalb von 3 Wochen um 3.000/mm³ oder mehr
 Leukozytenzahl zwischen 3.000 und 3.500/mm³
 Zahl neutrophiler Granulozyten zwischen 1.500 und 2.000/mm³

Absetzen von Leponex:

Bei folgenden Grenzwerten muss Leponex sofort abgesetzt werden:
 Leukozytenzahl kleiner als 3.000/mm³
 Zahl neutrophiler Granulozyten kleiner als 1.500/mm³
 Außerdem wird empfohlen, Leponex abzusetzen bei:
 Anstieg der Zahl eosinophiler Granulozyten (Eosinophilie) auf Werte größer als 3.000/mm³ (Wiederaufnahme der Therapie erst nach Rückgang der Eosinophilenzahl unter 1.000/mm³)
 Abfall der Thrombozytenzahl auf Werte kleiner als 50.000/mm³

Es wird empfohlen, die hämatologischen Werte durch zwei Untersuchungen an zwei aufeinander folgenden Tagen bestätigen zu lassen; Leponex sollte jedoch schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden.

Zur Weiterbehandlung sollten keine Arzneimittel verwendet werden, die ebenfalls die Bildung von Leukozyten beeinträchtigen können (z. B. trizyklische Neuroleptika).

Bis zur Normalisierung ist das Differenzialblutbild in kurzen Abständen (möglichst täglich) zu kontrollieren. Weitere Behandlungsmaßnahmen richten sich nach dem Schweregrad der aufgetretenen Komplikationen. So sollte der Patient im Falle einer Agranulozytose auf eine Isolierstation, z. B. einer hämatologischen Abteilung, verlegt werden. Ist wegen der Schwere des psychiatrischen Krankheitsbildes (z. B. Suizidtendenz, Rückfall in die Psychose) eine Verlegung aus der gewohnten Umgebung (Bezugspersonen) nicht möglich, muss eine kontinuierliche internistisch-hämatologische Überwachung sichergestellt werden.

Über den erfolgreichen Einsatz von Leukozyten-stimulierenden Wachstumsfaktoren (GM-CSF, G-CSF) bei Leponex-induzierter Granulozytopenie/Agranulozytose wurde in Einzelfällen berichtet. Die GM-CSF- bzw. G-CSF-Therapie sollte bei einem Anstieg der Zahl der neutrophilen Granulozyten über 1.000/mm³ wieder beendet werden. Die Anwendung solcher Faktoren sollte in Abstimmung mit einem Hämatologen erfolgen.

Andere Störungen der Blutbildung — wie z. B. Thrombozytopenie — wurden in Einzelfällen beobachtet. Sie bilden sich nach Absetzen von Leponex zurück. Die sich daraus ergebende Gefährdung für den betroffenen Patienten ist nach bisheriger Erfahrung gering.

Vor allem in den ersten Behandlungswochen kann eine Leukozytose und/oder eine Eosinophilie auftreten.

Bei Auftreten von Fieber, so auch bei den für Leponex typischen, aber harmlosen Fieberreaktionen um den 10. Behandlungstag, sollte keine Therapie mit fiebersenkenden Mitteln, die Blutzellschäden verursachen können (wie z. B. Metamizol), durchgeführt werden.

Fieber kann zusammen mit normaler oder erhöhter Leukozytenzahl, Linksverschiebung und beschleunigter Blutsenkung in der 1. bis 3. Behandlungswoche auftreten. Unter Fortsetzung der Behandlung verschwinden diese Erscheinungen in aller Regel wieder.

Fieber (über 38 °C) unter Leponex-Behandlung erfordert in jedem Fall eine Blutbildkontrolle. Bei hohem Fieber und Verdacht auf eine Infektion ist eine antibiotische Behandlung zu empfehlen. An die Möglichkeit eines malignen neuroleptischen Syndroms sollte gedacht werden.

Bei Verdacht auf eine Organbeteiligung (z. B. Herz, Leber, Niere) sollte Leponex abgesetzt werden. Nach Absetzen ist das Blutbild über einen Zeitraum von 4 Wochen zu kontrollieren.

Zentrales Nervensystem

Leponex kann zu Veränderungen des Kurvenverlaufs im EEG und dosisabhängig zu einer Erhöhung der epileptischen Krampfbereitschaft führen. Gelegentlich werden myoklonische Zuckungen und/oder generalisierte Krampfanfälle beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Zuckungen und/oder Krampfanfälle ist erhöht bei einer schnellen Dosissteigerung, in höheren Dosisbereichen und bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie (siehe auch Hinweise für Verkehrsteilnehmer).

Wenn myoklonische Zuckungen und/oder generalisierte Krampfanfälle auftreten, ist die Dosis zu reduzieren und gegebenenfalls eine Behandlung mit einem Antikonvulsivum einzuleiten. Bei der Behandlung mit Antikonvulsiva sollte die Möglichkeit von Interaktionen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 7. „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“).

In Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis können zu Behandlungsbeginn Kopfschmerzen, Müdigkeit, Muskelschwäche und Schwindelgefühl auftreten.

Novartis Pharma Leponex[®], Injektionslösung

Wie andere Psychopharmaka mit anticholinergen Eigenschaften kann auch Leponex in höheren Dosen oder bei zu rascher Steigerung der Dosis delirante Zustände hervorrufen.

Neurologische Begleiteffekte von Leponex — wie Tremor, Akathisie, Myoklonien und Rigor — sind selten und zumeist flüchtig.

In Einzelfällen wurden Spätdyskinesien bei Patienten beobachtet, die vorher mit anderen Neuroleptika behandelt wurden. Der Kausalzusammenhang mit Leponex ist nicht belegt. Bestehende Spätdyskinesien können sich unter Leponex abschwächen oder zurückbilden. Nach Absetzen von Leponex können sie jedoch wieder auftreten.

Das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms wurde unter Leponex, z. T. in Verbindung mit anderen ZNS-wirksamen Substanzen, beobachtet.

Vegetatives Nervensystem

Vegetative Begleiterscheinungen — wie Hypersalivation (vor allem nachts), aber auch Mundtrockenheit, veränderte Schweißsekretion und Akkomodationsstörungen — bilden sich häufig im Lauf der Behandlung zurück, können jedoch in manchen Fällen auch für längere Zeit bestehen bleiben (insbesondere nächtliche Hypersalivation).

Herz-Kreislauf-System

Besonders in den ersten Wochen der Behandlung kann es zu Tachykardie und zu orthostatischer Hypotonie, mit oder ohne Bewusstlosigkeit, kommen. Die Tachykardie kann längere Zeit bestehen bleiben. Vereinzelt wird Hypertonie beobachtet.

In seltenen Fällen (1 von 3.000 Patienten) wurde über einen Kreislaufkollaps, begleitet von Herzstillstand und/oder Atemstillstand, berichtet. Diese Komplikationen scheinen eher während der Einstellphase und bei schneller Dosissteigerung aufzutreten. In Einzelfällen wurden die erwähnten Komplikationen nach der ersten Anwendung auch einer kleinen Dosis von Leponex beobachtet. Daher sollte zu Beginn der Leponex-Therapie eine Kontrolle der Kreislauf- und Atemfunktion erfolgen.

EKG-Veränderungen sind möglich; sehr selten wurde über Arrhythmien, Perikarditis und Myokarditis (mit oder ohne Eosinophilie), z. T. mit letalem Ausgang, berichtet.

Eine Ruhetachykardie oder andere Herzrhythmusstörungen, die mit Dyspnoe oder Symptomen einer Herzinsuffizienz einhergehen, können selten während der ersten Behandlungsmonate und sehr selten danach auftreten. Bei Auftreten dieser Symptome sind schnellstmöglich diagnostische Maßnahmen einzuleiten, um eine Myokarditis auszuschließen. Dies gilt insbesondere dann, wenn o. g. Symptome während der Titrationsphase von Leponex auftreten. Da insbesondere im ersten Monat der Behandlung von einem erhöhten Risiko auszugehen ist, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei Verdacht auf eine Myokarditis ist Leponex sofort abzusetzen. Ähnliche Symptome können in sehr seltenen Fällen auch nach einer länger dauernden Behandlung mit Leponex auftreten und auf eine Kardiomyopathie hinweisen. Auch in

diesem Fall sind schnellstmöglich diagnostische Maßnahmen einzuleiten. Bei Bestätigung der Diagnose einer Kardiomyopathie ist Leponex abzusetzen, wenn der zu erwartende klinische Nutzen der Therapie die Risiken nicht klar übersteigt.

In seltenen Fällen wurde über Thromboembolien berichtet (siehe auch unter „Sonstiges“).

Bei einem behandlungsbedürftigen Blutdruckabfall, z. B. nach Einnahme einer höheren Leponex-Dosis, sollte kein Adrenalin-Derivat, sondern Dopamin verwendet werden.

Respiratorisches System

In seltenen Fällen (1 von 3.000 Patienten) wurde über einen Kreislaufkollaps, begleitet von Herzstillstand und/oder Atemstillstand, berichtet (siehe auch Hinweise in den Abschnitten 6. „Nebenwirkungen — Herz-Kreislauf-System“, 7. „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“ sowie 10. „Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben“).

Selten wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Leponex über die Aspiration von eingenommener Nahrung bei Patienten mit einer Dysphagie oder als Folge einer Intoxikation berichtet.

Magen-Darm-Trakt

Über Magen-Darm-Störungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen) wurde berichtet. Leponex kann — wahrscheinlich aufgrund seiner anticholinergen Eigenschaften — in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Abnahme der Darmperistaltik führen. So wurden Obstipation, Koprostase und Darmverschluss bis hin zum paralytischen Ileus, in seltenen Fällen mit letalem Ausgang, beobachtet. Ältere Patienten können empfindlicher auf die anticholinergen Effekte von Leponex reagieren.

Gelegentlich beobachtet man eine vorübergehende, asymptomatische Erhöhung der Leberwerte, wahrscheinlich ausgelöst durch erhöhte Aktivität der Leberzellen (Enzyminduktion). In seltenen Fällen wurde über Hepatitis und Cholestase berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde über eine fulminante Lebernekrose berichtet. Bei Patienten mit einer vorbestehenden stabilen Lebererkrankung muss die Leberfunktion regelmäßig überwacht werden. Sollten bei Patienten unter der Therapie mit Leponex Symptome einer möglichen Dysfunktion der Leber, z. B. Übelkeit, Erbrechen und/oder Appetitlosigkeit auftreten, müssen unverzüglich die Leberfunktionswerte bestimmt werden. Sind diese klinisch relevant erhöht oder tritt ein Ikterus auf, ist Leponex abzusetzen.

In seltenen Fällen wurde im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Leponex eine Dysphagie (eine mögliche Ursache von Aspiration) beobachtet. Sehr selten wurde eine Schwellung der Ohrspeicheldrüse beschrieben.

In seltenen Fällen wurde über akute Pancreatitis berichtet.

Harnableitende Organe, Geschlechtsorgane

In einigen Fällen wurden Störungen der Blasenfunktion (Harninkontinenz, Harnverhal-

ten), in Einzelfällen Priapismus beobachtet. In Einzelfällen wurde über akute interstielle Nephritis unter der Therapie mit Leponex berichtet.

Sonstiges

Unter Behandlung mit Leponex kann es zu Hautreaktionen, bei Langzeitbehandlung zu einer erheblichen Gewichtszunahme kommen. Die Gewichtszunahme sowie eine unter Leponex auftretende Sedation können das Risiko einer Thromboembolie erhöhen. Deshalb sollte eine Immobilisierung der Patienten vermieden werden.

Es wurden Fälle von schwerer Hyperglykämie mit Symptomen wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie, Verschlechterung des Allgemeinbefindens bis hin zu Ketoacidose und hyperosmolarem Koma berichtet. Derartige Symptome wurden auch bei Patienten beobachtet, die in ihrer Anamnese keine Hyperglykämie bzw. keinen Diabetes mellitus aufwiesen. Der Kausalzusammenhang mit Leponex ist nicht etabliert. Systematische Studien über den Einfluss von Leponex auf den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit und ohne vorbestehenden Diabetes mellitus liegen nicht vor.

Bei den meisten Patienten kam es nach Absetzen von Leponex zu einer Normalisierung der Blutzuckerwerte. In wenigen Fällen war die Reexposition positiv.

Bei Patienten, die mit Leponex behandelt werden, sollte eine mögliche Verschlechterung der Glukosetoleranz bedacht werden. Bei Auftreten o. g. Symptome sollten unverzüglich diagnostische Maßnahmen ergriffen und das Absetzen von Leponex erwogen werden.

Selten wurden Erhöhungen der CPK-Werte beobachtet.

Bei psychiatrischen Patienten, die mit herkömmlichen antipsychotischen Mitteln behandelt werden, wie auch bei solchen, die nicht unter medikamentöser Therapie stehen, können unerwartete, plötzliche Todesfälle (sudden deaths) auftreten. Vereinzelt wurde über derartige Fälle auch in zeitlichem Zusammenhang mit einer Leponex-Therapie berichtet.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Folgende Wechselwirkungen zwischen Leponex und anderen Mitteln sind zu beachten:

Pharmakodynamische Wechselwirkungen:

Leponex sollte nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, die Blutbildungsstörungen hervorrufen können, da möglicherweise das Risiko für diese Komplikation erhöht ist (siehe Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“). Dies gilt insbesondere für Carbamazepin.

Die gleichzeitige Anwendung von Leponex mit anderen zentralwirksamen Substanzen (z. B. Psychopharmaka, Alkohol, Hypnotika, Analgetika, Sedativa, Antihistaminika, Narkosemittel, MAO-Hemmer) kann zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung führen. So wurde in Einzelfällen bei Kombination von Leponex mit Psychopharmaka (insbesondere mit Benzodiazepinen) Blutdruckab-

Leponex[®], Injektionslösung **Novartis Pharma**

fall, Bewusstlosigkeit, Herzstillstand und/oder Atemstillstand beobachtet.

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

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

Da Leponex die Krampfschwelle absenken kann, ist gegebenenfalls eine Anpassung der antiepileptischen Medikation nötig.

Bei Kombination von Leponex mit Valproinsäure wurde eine nicht-signifikante Erhöhung der Clozapin-Plasmaspiegel beobachtet. Selten wurden schwere epileptische Anfälle, einschließlich dem erstmaligen Auftreten von Krampfanfällen, 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.

In Kombination mit Levodopa kann dessen Wirkung abgeschwächt werden.

Bei Kombination von Leponex mit Lithium kann es zur Verstärkung zentraler Nebenwirkungen bis hin zu neurotoxischen Erscheinungen kommen (z. B. Delir, Krampfanfälle, Verwirrtheit). Das Risiko für das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms ist möglicherweise erhöht.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen:

Bei Kombination von Leponex mit anderen Arzneimitteln, die um dieselbe Plasma-Eiweiß-Bindung konkurrieren, wie z. B. Neuroleptika, Antidepressiva, blutgerinnungshemmende Arzneimittel, kann es zu einer Veränderung der Plasmakonzentration und damit zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

Clozapin ist ein Substrat für viele Isoenzyme des Cytochrom-P 450-Systems der Leber (vor allem von CYP450 1A2 und 3A4). Die gleichzeitige Verabreichung von Substanzen, die ebenfalls an diese Isoenzyme binden, kann zu einem Absinken oder einem Anstieg der Plasmaspiegel von Clozapin und/oder der gleichzeitig verabreichten Substanz führen.

Die Kombination von Leponex mit Substanzen, die bekannterweise die Aktivität von CYP450-Isoenzymen induzieren, kann zu einer Erniedrigung der Plasmaspiegel von Clozapin führen:

- Interaktionen mit Clozapin wurden für Induktoren des CYP450 3A4 wie z. B. Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin berichtet. Das Absinken des Clozapin-Plasmaspiegels führte z. T. zum Wiederauftreten psychotischer Symptome. Umgekehrt kann beim Absetzen einer gleichzeitigen Medikation mit Carbamazepin ein Anstieg der Clozapin-Plasmaspiegel beobachtet werden.
- CYP450 1A2-induzierende Arzneimittel, z. B. Omeprazol und Nikotin, können ein

Absinken des Clozapin-Plasmaspiegels verursachen. Bei Patienten, die plötzlich das Rauchen unterbrochen hatten, wurde ein Anstieg der Clozapin-Plasmaspiegel beschrieben, der mit einer Zunahme unerwünschter Wirkungen verbunden war. Interaktionen mit Omeprazol wurden dagegen bisher nicht berichtet.

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

- Interaktionen wurden für Arzneimittel beschrieben, die bekannterweise CYP450-Isoenzyme hemmen, die für die Metabolisierung von Leponex eine Rolle spielen, z. B. Fluvoxamin (CYP450 1A2-Inhibitor) Cimetidin oder Erythromycin (CYP 450 3A4-Inhibitoren). Bei Patienten hat die gleichzeitige Gabe von Fluvoxamin bis zu einem 10fachen Anstieg der Clozapin-Plasmakonzentration mit dem Auftreten klinisch relevanter Nebenwirkungen geführt.
- Erhöhte Leponex-Plasmaspiegel wurden auch in Kombination mit anderen Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) wie Paroxetin, Sertralin oder Fluoxetin berichtet.
- Andere starke Inhibitoren des CYP450 3A4 wie z. B. Azol-Antimykotika und Protease-Inhibitoren können möglicherweise ebenfalls die Clozapin-Plasmaspiegel erhöhen. Bisher wurden keine Interaktionen mit den letztgenannten Wirkstoffen beschrieben.
- Coffein (CYP450 1A2-Inhibitor) kann die Clozapin-Plasmaspiegel ebenfalls erhöhen. Nach 5 Tagen ohne Coffein-Aufnahme sinken die Clozapin-Plasmaspiegel um ca. 50 %.

Mit trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen und Antiarrhythmika vom Typ 1_c, die bekannterweise an das CYP450 2D6 binden, wurden bisher keine klinisch relevanten Interaktionen beobachtet.

Ein Teil der Bevölkerung (3–10 %) weist eine reduzierte Aktivität bestimmter Arzneimittel-metabolisierender Enzymsysteme wie des CYP450 2D6-Systems auf. Solche Personen werden als schwache Metabolisierer („poor metabolizer“) bezeichnet. Sie können bei den üblichen Clozapin-Dosen höhere Plasmaspiegel erreichen, als normalerweise zu erwarten wären.

8. Warnhinweise

Keine

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dosis ist individuell einzustellen. Dem Patienten ist die niedrigste therapeutisch wirksame Dosis zu verabreichen.

Es gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

- *Initialdosis:*
1/4 Ampulle (12,5 mg) einmal bis zweimal am ersten Tag

- Therapeutischer Dosisbereich:
3 Ampullen (150 mg) täglich in mehreren Einzeldosen
- Maximaldosis:
6 Ampullen (300 mg) täglich, in mehreren Einzeldosen

Die Dosierung soll schrittweise, entsprechend der individuellen Verträglichkeit, um 1/2 Ampulle (25 mg) bis 1 Ampulle (50 mg) täglich erhöht werden.

Nach 4 –6 Tagen kann in der Regel auf eine Behandlung mit Leponex-Tabletten übergegangen werden.

Bei Patienten mit Untergewicht, Nieren- oder Leberkrankheiten, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, zerebralen Durchblutungsstörungen oder Krampfanfällen in der Vorgeschichte sollte die Initialdosis einmal 1/4 Ampulle (12,5 mg) am ersten Tag betragen und der weitere Dosisaufbau langsam und in kleinen Schritten vorgenommen werden.

Bei älteren Patienten wird ebenfalls eine Einmaldosis von 1/4 Ampulle (12,5 mg) am ersten Tag empfohlen. Die anschließende Dosissteigerung sollte höchstens 1/2 Ampulle (25 mg) pro Tag betragen.

Einzeldosen über 4 Ampullen (200 mg) sollten wegen möglicher kardiovaskulärer und zentraler Nebenwirkungen vermieden werden.

Beendigung der Therapie

Ist eine Beendigung der Leponex-Therapie geplant, so wird die schrittweise Reduzierung der Dosis über einen Zeitraum von 1–2 Wochen empfohlen. Wenn Leponex abrupt abgesetzt werden muss, z. B. bei einer Leukopenie, ist der Patient sorgfältig hinsichtlich des Wiederauftretens der Psychose sowie der Symptome eines cholinergen Rebounds (z. B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall) zu überwachen. Die Leukozytenzahl ist nach Absetzen von Leponex über einen Zeitraum von 4 Wochen zu kontrollieren.

Wiederaufnahme der Therapie

Wenn die letzte Leponex-Dosis mehr als 2 Tage zurückliegt, sollte eine schrittweise Dosissteigerung wie bei der Ersteinstellung (s. o.) erfolgen.

Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis rascher gesteigert werden, als für die Erstbehandlung empfohlen wird.

Bei Patienten, die im Rahmen der Ersteinstellung einen Atemstillstand und/oder einen Kreislaufkollaps erlitten, sollte die erneute Einstellung mit Leponex extrem vorsichtig vorgenommen werden.

11. Art und Dauer der Anwendung

Nach Erreichen der Erhaltungsdosis sollte die Therapie mit Leponex mindestens 6 Monate fortgesetzt werden.

Leponex Injektionslösung darf **nur** tief intramuskulär verabreicht werden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

In Fällen einer beabsichtigten oder versehentlichen akuten Leponex-Überdosierung, über die Informationen verfügbar sind, be-

Novartis Pharma Leponex[®], Injektionslösung

trug die Letalität 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 Kindern führte die Einnahme von 50 bis 200 mg zu starker Sedierung und Koma, ohne dass bisher Todesfälle beobachtet wurden.

a) Symptome der Intoxikation

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

b) Therapie von Intoxikationen

Ein spezifisches Antidot ist bisher unbekannt. Folgende unspezifische therapeutische Maßnahmen sind angezeigt:

- Intensive Überwachung und Stützung von Atmung und Kreislauf (EKG, laufende Kontrolle des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts).
- Bei Oligurie oder Anurie Peritoneal- oder Hämodialyse (wegen der starken Eiweißbindung von Clozapin wird das Medikament durch diese Maßnahmen jedoch nicht wesentlich schneller eliminiert).

Folgende Symptome sollten gezielt medikamentös behandelt werden:

- Anticholinerge Nebenwirkungen (inkl. delirante Zustände): Physostigmin.
- Herzrhythmusstörungen: Je nach Zustandsbild Digitalis, Natriumbicarbonat bzw. Kaliumsubstitution. Kontraindiziert sind Chinidin und Procainamid.
- Hypotonie: I.v.-Infusion von Plasmaexpandern, Albumin. Bei ausgeprägter Hypotension Dopamin. Sympathomimetika mit gleichzeitiger starker α_1 - und β_2 -Stimulation wie Adrenalin sind zu vermeiden, da diese in Kombination mit Leponex zu einem verstärkten Blutdruckabfall führen können.
- Krämpfe: Diazepam i.v., Diphenylhydantoin langsam i.v. Kontraindiziert sind langwirkende Barbiturate.

Wegen der Gefahr von Spätnebenwirkungen ist eine mindestens 5-tägige sorgfältige medizinische Überwachung notwendig.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

ATC Code: N05A H02

Clozapin ist eine antipsychotisch wirkende Substanz, die sich in pharmakologischer und klinisch-therapeutischer Hinsicht wesentlich von den herkömmlichen Neuroleptika unterscheidet.

In Tierversuchen löst Clozapin keine Katalepsie aus und bewirkt keine Hemmung des durch Apomorphin oder Amphetamin induzierten stereotypen Verhaltens.

Clozapin besitzt eine niedrige Affinität zu D_1 -, D_2 -, D_3 -, D_5 -, 5-HT_{1A}-, 5-HT₃-, α_2 - und muscarinischen M_2 -Rezeptoren. Die Affinitäten zu α_1 -, 5-HT_{1C}-, 5-HT₂-, muscarinischen M_1 - und D_4 -Rezeptoren sind um den Faktor 10–50 höher. Zusätzlich besitzt Clozapin eine starke anti- α -adrenerge, anticholinerge und antihistaminerge Aktivität und führt nicht zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Prolaktinspiegels.

Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde gezeigt, dass Clozapin im Gegensatz zu klassischen Neuroleptika in klinisch wirksamen Dosen D_1 - und D_2 -Rezeptoren in den Basalganglien nur teilweise besetzt. Auch bei hohen Dosen von Clozapin erfolgt keine vollständige D_1 - und D_2 -Rezeptorblockade. Diese Beobachtung könnte das Fehlen extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen erklären.

Negative Symptome der Schizophrenie (z. B. Apathie, Affektverflachung, emotionaler und sozialer Rückzug) werden aufgrund klinischer und experimenteller Beobachtungen auf eine Unteraktivität dopaminerger Systeme im frontalen Kortex zurückgeführt. Clozapin wirkt dieser entgegen, sodass es zu einer Besserung der Negativsymptomatik kommen kann. Über die Besserung kognitiver Funktionen unter Clozapin wurde berichtet. Weiterhin zeigten epidemiologische Studien bei mit Leponex behandelten Patienten eine Abnahme von Suiziden und Suizidversuchen um den Faktor 7 im Vergleich zu schizophrenen Patienten, die nicht mit Leponex behandelt wurden.

Positive Symptome der Schizophrenie (z. B. Wahn, Halluzinationen) beruhen vermutlich auf einer Überaktivität dopaminerger Systeme im subkortikalen und limbischen System. Da der frontale Kortex auch limbische dopaminerge Systeme inhibitorisch kontrolliert, kann Clozapin somit zusätzlich zur direkten Blockade limbischer D_1 - und D_2 -Rezeptoren die dopaminerge Überaktivität im limbischen System reduzieren.

Die modulierende Wirkung von Clozapin auf den dopaminergen Tonus im frontalen Kortex einerseits sowie die Reduktion der Überstimulation in limbischen Arealen andererseits können teilweise das besondere klinische Wirkprofil von Clozapin erklären.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität (LD_{50}) bei oraler Applikation lag in Abhängigkeit vom Geschlecht der Versuchstiere bei Mäusen zwischen 190 mg/kg und 210 mg/kg und bei Ratten zwischen 225 mg/kg und 325 mg/kg. Bei Hunden betrug die LD_{50} bei beiden Geschlechtern 145 mg/kg (siehe auch Abschnitt 12. „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“).

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten, Mäusen, Hunden und Affen durchgeführt. Folgende Symptome, die als Ausdruck der pharmakodynamischen Eigenschaften von Clozapin zu deuten sind, wurden beobachtet: Sedation, Muskelrelaxation und Muskelzittern, Myosis, Salivation, Irritabilität, Nickhautvorfall, Magenatonie.

Im Hinblick auf die beim Menschen beobachteten unerwünschten Begleitwirkungen oder Komplikationen sind folgende Befunde der chronischen Toxizitätsversuche beim Tier von Interesse:

Hämatologische Veränderungen:

Aus Langzeitstudien beim Tier ergaben sich selbst bei den höchsten Clozapin-Dosen keine Hinweise auf eine direkte zytotoxische Wirkung, eine Hemmung der Granulozytenreifung oder eine immunologisch vermittelte Schädigung dieser Zellart. Testverfahren an Zellkulturen aus dem Knochenmark verschiedener Tierespezies konnten bisher nicht die erforderliche Sicherheit (Präzision, Konstanz) in der Vorhersage von Granulozytopenien erreichen.

Kardiale Veränderungen:

Im EKG wurden vorübergehende, dosisabhängige Verlängerungen des QT-Intervalls und Formveränderungen der T-Welle beobachtet.

Hepatotoxizität:

Bei Ratten wurde eine leichte, dosisunabhängige Erhöhung des absoluten und relativen Lebergewichts beobachtet. Diese Befunde konnten jedoch bei Untersuchungen an Hunden und Affen nicht bestätigt werden. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Medikation reversibel.

Pigmentierung:

Die Erhöhung des Gehalts an Lipopigment bei den mit Clozapin behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrollen zeigte deutlich Unterschiede in den Tierespezies und den Organen. Es besteht keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Pigmentvermehrung und histopathologischen Veränderungen sowie Einschränkungen der Organfunktion.

c) Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Langzeituntersuchungen an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf tumorigenes Potenzial von Clozapin.

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

d) Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsversuche an Ratte und Kaninchen gaben bis zu einer Dosis von 40 mg/kg/Tag (dem 2,7fachen der maximalen therapeutischen Dosis) keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial von Clozapin. Bereits das 1,4fache der maximalen therapeutischen Dosis (20 mg/kg/Tag) führte zu einer Erniedrigung der Fetengewichte und der Zahl der lebenden Jungtiere. Mögliche Auswirkungen auf Lernfähigkeit und Verhalten der pränatal Clozapin-exponierten Jungtiere wurden nicht untersucht.

Leponex[®], Injektionslösung

Novartis Pharma

13.3 Pharmakokinetik

Nach intramuskulärer Gabe von 150 mg Clozapin wurde die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) nach 6 bis 8 Stunden erreicht.

Bei Gabe einer intramuskulären Einzeldosis von 150 mg betrug die maximale Plasmakonzentration 0,17 µg/ml.

Das Verteilungsvolumen von Clozapin beträgt 1,6 l/kg. Clozapin ist zu 95 % an Plasmaproteine gebunden.

Es können zwei Hauptmetaboliten im Verhältnis 2 : 1 nachgewiesen werden: Clozapin-N-Oxid und N-Desmethyl-Clozapin. Beide Metaboliten sind wesentlich geringer pharmakologisch aktiv und toxisch als die Ausgangssubstanz. Clozapin und seine Metaboliten verteilen sich auf zwei Kompartimente, was zu einer biphasischen Konzentrations-Zeit-Kurve führt. Die Eliminations-Halbwertszeit nach intramuskulärer Gabe beträgt ca. 21 Std.

Clozapin wird in metabolisierter Form zu ca. 50 % über die Niere und bis zu ca. 38 % in den Faeces ausgeschieden.

Die Muttersubstanz Clozapin ist im Urin zu weniger als 5 % nachweisbar.

Die Ergebnisse bezüglich der Korrelation des Clozapin-Plasmaspiegels mit der klinischen Wirkung sind widersprüchlich. Es wird über eine große interindividuelle Variabilität berichtet, wobei offenbar pharmakogenetische Unterschiede bei der Metabolisierung eine Rolle spielen. Nach PERRY et al. (Am J Psychiatry 148 (1991), 231–235) findet sich eine größere Anzahl von Respondern in einer Patientengruppe mit Clozapin-Plasmaspiegeln über 350 ng/ml.

14. Sonstige Hinweise

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Leponex kann vor allem zu Beginn der Behandlung zu Sedation führen und gelegentlich — vor allem bei höherer Dosierung — Krampfanfälle hervorrufen. Dadurch kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zur Verrichtung komplexer Tätigkeiten, z. B. an Maschinen, beeinträchtigt werden.

Während der Einstellungsphase und während der Dosissteigerung sollte auf Aktivitäten sowie auf Sportarten verzichtet werden, bei denen plötzlicher Bewusstseinsverlust ein ernstes Risiko für den Patienten oder andere Personen bedeuten kann (z. B. Autofahren, Schwimmen, Klettern).

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 5 Jahre

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Originalpackung mit 10 Ampullen [N 2]

18. Stand der Information

Juni 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg
Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 2 73-0
Telefax: (09 11) 2 73-1 26 53
Internet/E-Mail:
www.novartis.pharma.de

Info-Service:
Telefon: (01802) 23 23 00
Telefax: (0911) 2 73-1 21 60

Dieses Arzneimittel ist nach den gesetzlichen Übergangsvorschriften im Verkehr. Die behördliche Prüfung auf pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ist noch nicht abgeschlossen.



Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf