

M 1.3.1 Patient Information Leaflet

Lees deze bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven, geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Clozapine en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u Clozapine inneemt
3. Hoe wordt Clozapine ingenomen?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Clozapine?

Clozapine G.L. 25 mg, tabletten Clozapine G.L. 50 mg, tabletten Clozapine G.L. 100 mg, tabletten

- Het werkzame bestanddeel is clozapine. Eén tablet bevat respectievelijk 25, 50 of 100 mg clozapine.
- Andere bestanddelen (hulpstoffen) zijn lactose, magnesiumstearaat, talk, maïszetmeel, voorverstijfseld zetmeel, povidon en siliciumdioxide

Registratiehouder

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Oostenrijk

In het register ingeschreven onder:

RVG 103899; Clozapine G.L. 25 mg, tabletten.
RVG 103900; Clozapine G.L. 50 mg, tabletten.
RVG 103901; Clozapine G.L. 100 mg, tabletten.

1. Wat is Clozapine en waarvoor wordt het gebruikt?

Clozapine is verkrijgbaar in tabletten van 25, 50 of 100 mg.

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Clozapine G.L. 25 mg tabletten zijn ronde, gele tabletten met een breukgleuf aan beide zijden en de inscriptie "CPN 25" aan één zijde.

Clozapine G.L. 50 mg tabletten zijn ronde, gele tabletten met een breukgleuf aan beide zijden en de inscriptie "CPN 50" aan één zijde.

Clozapine G.L. 100 mg tabletten zijn ronde, gele tabletten met een breukgleuf aan beide zijden en de inscriptie "CPN 100" aan één zijde.

Clozapine is verkrijgbaar in kartonnen doosjes met 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100 of 300 tabletten in blisters.

Clozapine is ook verkrijgbaar in kartonnen doosjes met 50 tabletten in ziekenhuisverpakking (EAV-verpakking).

Verder is Clozapine verkrijgbaar in tablettencontainers met 7, 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 90, 100, 250, 300, 500, 1000, 1500 of 2500 tabletten, afgesloten met een kinderveilige sluiting.

Ieder doosje bevat een patiëntenbijsluiter.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht.

Clozapine is een geneesmiddel dat kalmerend werkt en dat wanen (illusies) en hallucinaties (zinsbegoochelingen) vermindert.

Clozapine wordt gebruikt bij

- de behandeling van schizofrenie. Dit is een psychische stoornis met storingen in het denkvermogen, illusies, zinsbegoochelingen en vervlakt gedrag. Clozapine tabletten worden gebruikt bij patiënten die niet of niet goed reageren op andere geneesmiddelen, of bij patiënten die ernstige onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica. In verband met het mogelijk optreden van bloedafwijkingen is het van het grootste belang dat regelmatige controle van het bloed plaatsvindt.
- de behandeling van psychotische aandoeningen (ernstige geestesziekte waarbij de controle over het eigen gedrag en handelen is gestoord) die kunnen optreden tijdens de ziekte van Parkinson, bij patiënten die niet of niet goed reageren op de standaard geneesmiddelen.

2. Wat u moet weten voordat u Clozapine inneemt

Voordat de behandeling met Clozapine wordt gestart zult u eerst een bloedonderzoek en een lichamelijk onderzoek moeten ondergaan. Uw bloed moet gedurende de behandeling met Clozapine regelmatig onderzocht worden. Uw arts zal u vertellen waar en wanneer uw bloed onderzocht moet worden. De eerste 18 weken van de behandeling zullen deze onderzoeken wekelijks plaatsvinden, maar de frequentie kan daarna verminderd worden tot tenminste iedere 4 weken. Uw bloed moet gedurende de hele behandeling gecontroleerd worden en als u stopt met Clozapine nog 4 weken na het stoppen.

Gebruik Clozapine niet

- Wanneer u overgevoelig bent voor clozapine of één van de andere bestanddelen van de tabletten. Overgevoeligheid kunt u herkennen aan bijvoorbeeld rode vlekjes en bultjes op de huid, jeuk of koorts.
- Wanneer u niet in staat bent om regelmatig bloedonderzoek te ondergaan.
- Wanneer u in het verleden afwijkingen in uw bloedbeeld of aandoeningen van het beenmerg (bloedaanmaak) heeft gehad, met name als deze door geneesmiddelen werden veroorzaakt, met uitzondering van afwijkingen in het bloedbeeld veroorzaakt door chemotherapie.
- Wanneer u in het verleden agranulocytose (een zeer ernstige bloedafwijking door een tekort aan witte bloedlichaampjes, gepaard gaande met plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond) heeft gehad, die veroorzaakt werd door het gebruik van Clozapine.
- Wanneer u een gestoorde beenmergfunctie (het vermogen van het lichaam om bloedcellen aan te maken) heeft.
- Wanneer u last heeft van epilepsie (vallende ziekte) die niet met medicijnen te behandelen is.
- Wanneer uw ziekte wordt veroorzaakt door alcohol of vergiftiging of geneesmiddelenintoxicatie.
- Bij bewusteloosheid (comateuze toestanden).
- Als u ooit bent flauw gevallen door een plotselinge stoornis in de bloedsomloop.
- Als u ooit periodes heeft gehad met een verminderde hersenfunctie (niet goed kunnen waarnemen, denken of reageren op de omgeving).
- Wanneer u last heeft van een ernstige nier- of hartaandoening (b.v. myocarditis, een ontsteking van de hartspier).
- Wanneer u lijdt aan een actieve leverziekte die gepaard gaat met misselijkheid, gebrek aan eetlust (anorexia) of geelzucht; een erger wordende (progressieve) leverziekte of leverfalen.
- Wanneer u lijdt aan een paralytische ileus (een aandoening waarbij door verlamming van de darmspieren het voedsel niet meer de darm kan passeren).
- Wanneer u gelijktijdig medicijnen gebruikt waarvan bekend is dat ze agranulocytose (een zeer ernstige bloedafwijking door een tekort aan witte bloedlichaampjes) kunnen veroorzaken of wanneer u gelijktijdig depot antipsychotica (langwerkende middelen tegen ernstige geestesziekte) gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Clozapine

U mag alleen worden behandeld met Clozapine:

- als andere anti-psychotica niet werkzaam zijn bij u, of als u ernstige onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertoont op andere antipsychotica.
- als u geen afwijkingen aan uw witte bloedbeeld (verdeling en aantal witte bloedcellen) heeft; uw arts zal u hierop controleren vóór de eerste behandeling.

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Module 1 - Section 3.1

page 4/15

- als gedurende de eerste 18 weken van de behandeling elke week uw bloed gecontroleerd kan worden, daarna minstens iedere 4 weken gedurende de rest van de behandeling en nog 4 weken na het stopzetten van de behandeling.

Bij griepachtige klachten, of klachten als keelpijn en koorts (lichaamstemperatuur boven 38°C) moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Er zal onmiddellijk een bloedonderzoek gedaan moeten worden.

Als u Clozapine gebruikt heeft u een grotere kans op het krijgen van myocarditis (ontsteking van de hartspier) of cardiomyopathie (toestand van de hartspier waardoor deze in functie tekortschiet). Het risico op deze aandoeningen is het grootste in de eerste 2 maanden van de behandeling. Klachten die op deze aandoeningen kunnen wijzen zijn o.a. aanhoudend versnelde hartslag (tachycardie), vooral tijdens de eerste twee maanden van de behandeling, of hartkloppingen (palpitaties), hartritmestoornissen (aritmieën), pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (b.v. onverklaarbare moeheid, kortademigheid, versnelde ademhaling).

Wanneer myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, zal de behandeling met clozapine worden gestaakt en wordt u doorverwezen naar een cardioloog.

Als u eerder last heeft gehad van myocarditis of cardiomyopathie bij het gebruik van clozapine mag u niet weer clozapine gebruiken.

Als u eerder afwijkingen aan het witte bloedbeeld kreeg bij het gebruik van clozapine mag u niet weer clozapine gebruiken.

Indien u een beenmergafwijking (een verminderd vermogen van uw lichaam om bloedcellen aan te maken) heeft gehad, mag u dit middel alleen gebruiken als de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico.

Extra voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met een laag aantal witte bloedcellen gezien het risico op neutropenie (een bloedafwijking - tekort aan witte bloedcellen - gepaard gaande met een verhoogde gevoeligheid voor infecties).

Voordat de behandeling met Clozapine wordt gestart moet u eerst een bloedonderzoek en een lichamelijk onderzoek ondergaan. Tevens wordt dan uw medische voorgeschiedenis bepaald. Wanneer u een voorgeschiedenis heeft van hartziekte of abnormale bevindingen met betrekking tot het hart bij lichamelijk onderzoek naar boven komen, zult u worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken die o.a. kunnen bestaan uit een ECG (elektrocardiogram).

Ook bij tussentijds onderbreken van de behandeling moet uw bloed gecontroleerd worden. Na een behandelperiode van meer dan 18 weken, en een stopperiode (vanwege bloedafwijkingen) van 3 dagen tot 4 weken, is er een wekelijkse controle gedurende 6

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

weken nodig. Als er gedurende die 6 weken geen afwijkingen aan het witte bloedbeeld optreden kan de controlefrequentie weer verlaagd worden tot iedere 4 weken. Bij een stopperiodes van meer dan 4 weken, is er een wekelijkse controle gedurende 18 weken nodig en de dosis zal opnieuw ingesteld worden.

Na plotseling stoppen van de behandeling kunnen ontwenningsverschijnselen optreden, zoals: het waarnemen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree. De behandeling met Clozapine dient langzaam te worden afgebouwd, om het optreden van deze verschijnselen zoveel mogelijk te vermijden. Overleg altijd met uw arts voor het stoppen van de behandeling met Clozapine. Tijdens behandeling met clozapine kunt u last krijgen van orthostatische hypotensie (bloeddrukdaling door bijvoorbeeld snel opstaan uit een zittende of liggende houding soms gepaard gaande met duizeligheid), met of zonder flauwvallen. Deze klachten kunnen in zeldzame gevallen ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Dit probleem treedt waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines of andere psychotropische geneesmiddelen (bepaalde geneesmiddelen met rustgevend, slaapverwekkend en/of spierverslappende eigenschappen; zie ook rubriek "Gebruik van Clozapine in combinatie met andere geneesmiddelen"). Controle van de bloeddruk in staande en liggende houding is noodzakelijk tijdens de eerste weken van de behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Regelmatige controle door een arts is ook belangrijk:

- als u lijdt aan epilepsie (vallende ziekte) of last heeft van stuipen.
- als u last heeft van symptomen van een mogelijk verstoorde leverfunctie, zoals misselijkheid, braken en/of gebrek aan eetlust, moeten er bij u leverfunctietesten uitgevoerd worden. Als er een aanzienlijke verhoging van de waarden optreedt of als u symptomen krijgt van geelzucht, wordt de behandeling met clozapine gestopt. Pas als de resultaten van de leverfunctietesten normaal zijn, mag de behandeling worden herstart. De leverfunctie zal dan nauwkeurig gecontroleerd blijven worden.
- als u last heeft van prostaatvergroting.
- als u last heeft van nauwe kamerhoek glaucoom (een bepaalde vorm van te hoge oogboldruk).
- als u last heeft van verstopping (constipatie). Clozapine heeft een remmende werking op de darmperistaltiek (zie ook "Mogelijke bijwerkingen"). Als u gelijktijdig met clozapine een geneesmiddel gebruikt dat constipatie als bijwerking heeft, als u ooit darmaandoeningen heeft gehad of als u ooit een operatie in de onderbuik heeft ondergaan is extra voorzichtigheid geboden omdat het gebruik van clozapine deze situaties kan verergeren.
- als u last krijgt van voorbijgaande temperatuurverhogingen (temperatuur boven 38°C). Dit komt het vaakst voor in de eerste 3 weken van de behandeling. Het is mogelijk dat de koorts veroorzaakt wordt door een onderliggende infectie of aandoening van de witte bloedcellen. In aanwezigheid van hoge koorts moet de mogelijkheid van een maligne neuroleptica syndroom (MNS, een ernstige aandoening als gevolg van gebruik van neuroleptica, die zich kan uiten in spierstijfheid, sterke bewegingsdrang,

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

hoge koorts, transpiratie, speekselvloed, verminderd bewustzijn) worden overwogen. Het is daarom belangrijk om de arts te waarschuwen in geval van koorts.

Wanneer u last krijgt van een gestoorde glucose intolerantie of een verergering van diabetes mellitus (suikerziekte) zal het stoppen van de behandeling met clozapine in de meeste gevallen tot een verbetering van deze situatie leiden.

Wees extra voorzichtig met Clozapine als u of iemand in uw familie ooit last heeft gehad van vorming van bloedstolsels in de bloedvaten, omdat dit soort geneesmiddelen in verband is gebracht met de vorming van bloedstolsels.

Gebruik door ouderen

De behandeling met clozapine zal gestart worden met een lagere dosering (zie ook “Hoe wordt Clozapine ingenomen?”).

Oudere patiënten kunnen gevoeliger zijn voor het optreden van eerder genoemde orthostatische hypotensie (bloeddrukdaling door bijvoorbeeld snel opstaan uit een zittende of liggende houding soms gepaard gaande met duizeligheid) en tachycardie (versnelde hartslag).

Oudere patiënten kunnen ook gevoeliger zijn voor urineretentie (achterblijven van urine in de blaas ten gevolge van een gestoorde blaaslediging) of verstopping.

Raadpleeg uw arts indien één van de bovenstaande waarschuwingen voor u van toepassing zijn, of dat in het verleden is geweest.

Gebruik van Clozapine in combinatie met voedsel en drank

Alcohol moet niet gelijktijdig met clozapine gebruikt worden vanwege het mogelijk versterkende effect op sedatie (sufheid, slaperigheid) (zie ook “Gebruik van Clozapine in combinatie met andere geneesmiddelen”).

Het drinken van cafeïnehoudende dranken (bijvoorbeeld koffie) of roken kan het effect van Clozapine beïnvloeden. Informeer uw arts, wanneer u uw gewoonte om zulke dranken te drinken of te roken verandert.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer u overstapt van een ander antipsychoticum naar Clozapine, kan uw normale menstruatie terugkeren. Neem daarom voorzorgsmaatregelen om zwangerschap te voorkomen.

Zwangerschap

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Vertel uw arts vóór het gebruik van Clozapine als u zwanger bent of wanneer u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn. Uw arts zal met u de voordelen en de mogelijke nadelen van het gebruik van Clozapine tijdens de zwangerschap bespreken. Neem direct contact op met uw arts als u zwanger bent geworden gedurende de behandeling met Clozapine.

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Module 1 - Section 3.1

page 7/15

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Clozapine in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Vertel uw arts vóór het gebruik van Clozapine als u borstvoeding geeft. Clozapine gaat over in de moedermelk. U dient daarom geen borstvoeding te geven gedurende de behandeling met Clozapine.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Aangezien clozapine sufheid en slaperigheid kan veroorzaken en de convulsiedrempel (mogelijkheid van het optreden van toevallen/stuipen) kan verlagen, moeten activiteiten zoals rijden of het bedienen van machines worden vermeden. Dit geldt met name tijdens de eerste weken van de behandeling.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Clozapine

Clozapine 25 mg, Clozapine 50 mg en Clozapine 100 mg bevatten lactose.

Indien uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Als u twijfelt of u Clozapine kunt gebruiken, neem dan contact op met uw arts.

Gebruik van Clozapine in combinatie met andere geneesmiddelen

Clozapine en andere geneesmiddelen kunnen elkaars werking en bijwerkingen beïnvloeden. Dit geldt o.a. voor:

- Middelen die de beenmergfunctie kunnen onderdrukken, zoals b.v. carbamazepine (middel tegen epilepsie), chloramfenicol en sulfonamide (antibiotica), bepaalde pijnstillers (pyrazolon analgetica, zoals fenylobutazon), penicillamine (een middel met meerdere toepassingen, b.v. als anti-rheumaticum of tegen cystinurie), cytostatica (voor de behandeling van kanker) en langwerkende depot injecties van antipsychotica (middelen tegen ernstige geestesziekte). Clozapine mag niet tegelijk gebruikt worden met deze middelen (zie ook "Gebruik Clozapine niet").
- Middelen die het risico op circulatoire collaps (bewusteloosheid door een plotselinge stagnatie in de bloedsomloop) verhogen, zoals b.v. narcotica (verdovende middelen, slaapmiddelen), antihistaminica (middelen tegen overgevoelighedsreacties) en benzodiazepines (middelen tegen slaapproblemen en angst).
- Anticholinergica (middelen met een breed werkingsgebied, waaronder het gebruik bij spasmen van het maagdarmkanaal en geslachtsorganen). De werking van deze middelen wordt versterkt door clozapine, waardoor bijwerkingen (b.v. verstopping) vaker kunnen voorkomen.

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

-
- Bloeddrukverlagende middelen. Clozapine kan het effect van deze middelen versterken, waardoor er een risico van te lage bloeddruk kan ontstaan.
 - Middelen die de ademhaling kunnen onderdrukken, zoals b.v. benzodiazepines (middelen tegen slaapstoornissen en angst) en narcotisch analgetica (bepaalde pijnstillende middelen), aangezien dit effect versterkt kan worden door clozapine.
 - Norepinefrine en andere bloeddrukverhogende middelen. Clozapine kan de werking van deze middelen verlagen en het bloeddrukverhogende effect van epinefrine omkeren.
 - Middelen die de hersenfunctie (het goed kunnen waarnemen, denken of reageren op de omgeving) verminderen, zoals b.v. alcohol, benzodiazepines en MAO-remmers (middelen tegen depressie, zoals b.v. selegiline en moclobemide). Clozapine versterkt dit effect, waardoor u niet moet rijden of machines moet gebruiken.
 - Warfarine (middel dat de bloedstolling remt) en digoxine (middel tegen hartfalen en hartritmestoornissen). De dosering van deze middelen moet misschien verlaagd worden wanneer gelijktijdig clozapine gebruikt wordt.
 - Middelen die de activiteit van cytochroom P450 isozymen (bepaalde leverenzymen) remmen, zoals cafeïne (een middel dat het centrale zenuwstelsel stimuleert en een vochtafdrijvende werking heeft) en selectieve serotonineheropnameremmers (middelen tegen depressies) zoals fluvoxamine en paroxetine. Deze middelen kunnen de concentraties van clozapine verhogen. Bij gelijktijdig gebruik kan het nodig zijn om de clozapine dosis te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Als de gewoonte van het cafeïne drinken verandert, kan wijziging in de clozapine dosering nodig zijn.
 - Middelen waarvan bekend is dat ze de werking van cytochroom P450 enzymen (bepaalde leverenzymen) kunnen stimuleren, zoals carbamazepine en fenytoïne (middelen tegen epilepsie) rifampicine (een antibioticum, tegen infecties) en omeprazol (een protonpomp-remmer, tegen irritaties van de maag). Gelijktijdige toediening kan de concentratie van clozapine in het bloed verlagen, wat leidt tot een verminderde werking.
 - Lithium of andere stoffen die actief zijn op het centrale zenuwstelsel. Gelijktijdige toediening met clozapine kan leiden tot een maligne neuroleptica syndroom (MNS; een ernstige aandoening als gevolg van gebruik van neuroleptica (middelen tegen ernstige geestesziekte), die zich kan uiten in spierstijfheid, sterke bewegingsdrang, hoge koorts, transpiratie, speekselvloed, verminderd bewustzijn).
 - Valproïnezuur, een middel tegen epilepsie. Bij gelijktijdig gebruik met clozapine kunnen toevallen optreden, ook bij niet-epileptische patiënten, en delirium (acuut psycho-organisch syndroom, gekenmerkt door o.a. verminderde aandacht, onsamenhangende spraak, een (meestal omkeerbare) bewustzijnsstoornis, hallucinaties, waandenkbeelden en vermindering van het vermogen tot onderscheiden).

In geval van abrupt stoppen met roken kan de concentratie van clozapine in het bloed toenemen, hetgeen kan leiden tot een toename in de bijwerkingen.

Informeer uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

3. Hoe wordt Clozapine ingenomen?

Dosering en wijze van gebruik

De dosering verschilt sterk van persoon tot persoon en wordt door uw arts speciaal voor u vastgesteld. Volg daarom altijd nauwkeurig de dosering die door uw arts is voorgeschreven.

Neem Clozapine tabletten bij voorkeur 's avonds in. Hoge doseringen (boven de 200 mg per dag) worden in meerdere keren per dag ingenomen, met de grootste dosis rond bedtijd.

De tabletten dienen zonder kauwen en met een glas water te worden ingenomen.

Behandeling van therapie-resistente schizofrenie

Start van de behandeling:

Eén of tweemaal daags 12,5 mg (een halve tablet van 25 mg) op de eerste dag, gevolgd door één of twee tabletten van 25 mg op de tweede dag. Daarna kan de dosis over een periode van 2 tot 3 weken geleidelijk verhoogd worden in stappen van 25 tot 50 mg tot maximaal 300 mg/dag. Daarna kan uw arts zonodig de dagelijkse dosis verder verhogen met stappen van 50 tot 100 mg twee maal per week, of, bij voorkeur, één maal per week.

Ouderen

Uw arts zal in het algemeen een lagere dosering voorschrijven dan hierboven beschreven (één maal daags 12,5 mg op de eerste dag), met vervolgens dosisverhogingen in stappen van niet meer dan 25 mg/dag.

Kinderen

Clozapine mag niet gebruikt worden door kinderen onder de 16 jaar, omdat Clozapine in deze leeftijdsgroep nog niet onderzocht is.

Onderhoudsdosis

Bij de meeste patiënten varieert de uiteindelijke dosis van 200 tot 450 mg per dag. Een klein aantal patiënten kan een hogere dosering nodig hebben, waarbij voorzichtige verhogingen (d.w.z. niet groter dan 100 mg) toegestaan zijn tot 900 mg per dag. Het risico op bijwerkingen (met name toevallen) is groter bij een dosering van meer dan 450 mg per dag.

Wanneer de dosis hoger is dan 200 mg per dag, wordt deze in meerdere keren per dag ingenomen, met de grootste dosis rond bedtijd.

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Na het bereiken van het maximale therapeutische effect kunnen veel patiënten op lagere doseringen worden ingesteld. Daarom wordt uw dosis misschien voorzichtig verminderd.

Duur van de behandeling

De behandeling met Clozapine moet gedurende minstens 6 maanden worden voortgezet om een maximaal effect te bereiken.

Beëindigen van de behandeling

Na plotseling stoppen van de behandeling kunnen ontwenningsverschijnselen optreden, zoals: het waarnemen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree. De behandeling met Clozapine dient langzaam te worden afgebouwd, om het optreden van deze verschijnselen zoveel mogelijk te vermijden. Overleg altijd met uw arts voor het stoppen van de behandeling met Clozapine.

Herstarten van de behandeling

Als u de laatste dosis Clozapine meer dan 2 dagen geleden hebt gekregen, moet de behandeling opnieuw worden gestart met één of twee maal 12,5 mg (een halve tablet van 25 mg) op de eerste dag. Daarna kan de dosis sneller verhoogd worden naar het effectieve niveau dan wordt aanbevolen voor het starten van de behandeling. Echter, als u eerder een ademhalings- of hartstilstand heeft gehad tijdens de startdosing (zie "Wees extra voorzichtig met Clozapine"), maar een therapeutische dosis toch succesvol werd ingesteld, zal het opnieuw instellen van de dosis heel voorzichtig gebeuren.

Overschakeling van een ander antipsychotische behandeling naar Clozapine

In het algemeen wordt aanbevolen om Clozapine niet te gebruiken in combinatie met andere antipsychotica. Aanbevolen wordt om eerst het andere antipsychoticum stop te zetten door de dosering af te bouwen, voordat uw behandeling met Clozapine wordt gestart.

Behandeling van psychotische aandoeningen die optreden tijdens de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaard therapie heeft gefaald

De startdosis is niet hoger dan 12,5 mg/dag (een halve tablet van 25 mg). Vervolgens wordt de dosis verhoogd met stappen van 12,5 mg, met maximaal twee stappen per week tot een maximum van 50 mg. Neem de totale dagdosering bij voorkeur als éénmalige dosis 's avonds in.

De gemiddelde dosis varieert van 25 tot 37,5 mg/dag. De dosering mag alleen in uitzonderlijke gevallen hoger zijn dan 50 mg per dag. De maximale dosering is 100 mg per dag.

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Dosisverhogingen moeten worden beperkt of uitgesteld als orthostatische hypotensie (bloeddruk daling door bijvoorbeeld snel opstaan uit een zittende of liggende houding soms gepaard gaande met duizeligheid), overmatige sedatie (sufheid, slaperigheid) of verwarring optreedt. Uw bloeddruk zal worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van de behandeling.

Wanneer de psychotische symptomen gedurende tenminste 2 weken verdwenen zijn, is een verhoging van de anti-Parkinson medicatie mogelijk, indien nodig. Als dit leidt tot terugkeer van psychotische symptomen, mag de Clozapine dosering worden verhoogd met stappen van 12,5 mg/week tot een maximum van 100 mg/dag, gegeven in één of twee doses (zie hierboven).

Voor het beëindigen van de behandeling wordt een geleidelijke dosisvermindering in stappen van 12,5 mg over een periode van tenminste één week (bij voorkeur twee) aanbevolen.

De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in het geval van neutropenie of agranulocytose (zoals aangegeven in rubriek “Wees extra voorzichtig met Clozapine”). In dit geval is zorgvuldige psychiatrische controle nodig, aangezien symptomen snel kunnen terugkeren.

Wat u moet doen wanneer u te veel van Clozapine heeft gebruikt

Wanneer u teveel van Clozapine heeft gebruikt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bij gebruik van meer dan de voorgeschreven hoeveelheid kan overdosering plaatsvinden. De volgende bijwerkingen kunnen optreden: slaperigheid; slaapzucht (lethargie); het ontbreken van reflexen (areflexie); coma; verwardheid; waarneming van dingen die er niet zijn (hallucinaties); opwinding/onrust (agitatie); bewustzijnsstoornis met hallucinaties en waandenkbeelden (delirium); extrapyramidale symptomen (bijvoorbeeld onvrijwillige, onverwachte en abrupte samentrekking van de spieren van hoofd, hals, ledematen of romp; verschijnselen die lijken op de ziekte van Parkinson; bewegingsarmoede; spierstijfheid; beven, trillen; speekselvloed; het onvermogen enige tijd eenzelfde (zittende of liggende) houding te handhaven; onwillekeurige, ongecoördineerde bewegingen, vooral rondom de mond); verhoging van de reflexen (hyperreflexie); toevallen/stuipen (convulsies); speekselvloed (hypersalivatie); verwijding van de pupillen (mydriasis); wazig zien; het niet bestand zijn tegen hitte (thermolabiliteit); verlaagde bloeddruk (hypotensie); flauwte, instorting (collaps); versnelde hartslag (tachycardie); stoornissen in het hartritme (hartarrithmieën); versliklongontsteking (aspiratie pneumonie); kortademigheid (dyspnoe); verminderde ademhaling (ademhalingsdepressie).

Als één of meer van deze bijwerkingen in ernstige mate optreedt, kan dit wijzen op overdosering; er moet dan onmiddellijk een arts of apotheker gewaarschuwd worden (probeer na te gaan hoeveel tabletten werden ingenomen en van welke sterkte). Volg de aanwijzingen van de arts of apotheker nauwkeurig op.

Vertraagde reacties zijn mogelijk, dus is medisch toezicht gedurende tenminste 5 dagen noodzakelijk.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Clozapine te gebruiken

Gebruik nooit een dubbele dosis van Clozapine om zo de vergeten dosis in te halen. Als u vergeten bent een dosis in te nemen kunt u dit alsnog doen, tenzij het bijna tijd is voor uw volgende dosering. Volg in dit geval het normale doseringsschema.

Als u meerdere keren Clozapine vergeten bent, overleg dan eerst met uw arts, voordat u verder gaat met de behandeling.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle geneesmiddelen kan Clozapine bijwerkingen veroorzaken.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak (1 - 10%):

Leukopenie en neutropenie (bloedafwijkingen - tekort aan witte bloedlichaampjes - gepaard gaande met een verhoogde gevoeligheid voor infecties), eosinofilie en leukocytose (vermeerdering van het aantal witte bloedlichaampjes in het bloed)

Soms (0,1 - 1%):

Agranulocytose (zeer ernstige afwijking van het bloed waarbij een tekort aan witte bloedlichaampjes optreedt, gepaard gaande met plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond).

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Thrombocytopenie (een bloedafwijking -tekort aan bloedplaatjes - gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging) en thrombocytemie (een bloedafwijking -verhoogd aantal bloedplaatjes - met een verhoogd risico op de vorming van bloedpropjes).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak (1 - 10%):

Gewichtstoename.

Zelden (0,01 - 0,1%):

Gestoorde glucosetolerantie en diabetes mellitus (type suikerziekte).

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Ketoacidose (toename van de zuurgraad met aanwezigheid van bepaalde zuren in het bloed, dehydratie (uitdroging) en hyperosmolaliteit (hoge concentratie van een oplossing)), coma, ernstige hyperglykemie (verhoogd suikergehalte in het bloed), hypertriglyceridemie (een verhoogd gehalte van een bepaalde vetstof in het bloed) en hypercholesterolemie (te hoog cholesterolgehalte van het bloed).

Endocriene stoornissen:

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Module 1 - Section 3.1

page 13/15

Pseudofeochromocytoom (plotselinge sterke stijging van de bloeddruk die gepaard kan gaan met heftige hoofdpijn, zweten en een versnelde hartslag en die veroorzaakt wordt door een toename in het bloed van bepaalde stoffen uit de bijnier).

Psychische stoornissen:

Zelden (0,01 - 0,1%):

Rusteloosheid, opwinding (agitatie).

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak (meer dan 10%):

Slaperigheid/sedatie, duizeligheid.

Vaak (1-10%):

Wazig zien, hoofdpijn, beven, stijfheid, akathisie (onvermogen om te blijven zitten, motorische onrust), extrapyramidale symptomen (bewegingsstoornissen), toevallen/convulsies/myoclonieën (plotselinge samentrekking van de spieren).

Zelden (0,01 - 0,1%):

Verwardheid, delirium.

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Tardieve dyskinesie (bewegingsstoornis).

Hartaandoeningen:

Zeer vaak (meer dan 10%):

Versnelde hartslag.

Vaak (1-10%):

ECG veranderingen.

Zelden (0,01 - 0,1%):

Circulatoire collaps (bewusteloosheid door plotselinge stagnatie in de bloedsomloop), arritmieën (stoornissen in het hartritme), myocarditis (ontsteking van de hartspier), pericarditis/pericardiale effusie (ontsteking van of lek in het hartzakje).

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Cardiomyopathie (toestand van de hartspier waardoor deze in functie tekortschiet), hartstilstand.

Bloedvataandoeningen:

Vaak (1-10%):

Hoge bloeddruk, posturale hypotensie (lage bloeddruk bij plotseling opstaan waardoor duizeligheid optreedt), flauwvallen.

Zelden (0,01 - 0,1%):

Vorming van bloedstolsels in de aderen, vooral in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been), die via bloedvaten in de longen terecht kunnen komen, wat pijn op de borst en ademhalingsmoeilijkheden veroorzaakt. Raadpleeg onmiddellijk een arts als u een of meer van deze verschijnselen opmerkt.

Ademhalingsstelselaandoeningen:

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Module 1 - Section 3.1

page 14/15

Zelden (0,01 - 0,1%):

Verslikken in ingenomen voedsel.

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Ademhalingsdepressie/stilstand.

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak (meer dan 10%):

Verstopping, speekselvloed.

Vaak (1 - 10%):

Misselijkheid, braken, gebrek aan eetlust, droge mond.

Zelden (0,01 - 0,1%):

Bemoeilijkt slikken.

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Vergroting van de oorspeekselklier, darmobstructie/paralytische ileus (een aandoening waarbij door verlamming van de darmspieren het voedsel niet meer de darm kan passeren),/faecale impactie (stagnatie van ontlasting in het rectum).

Lever- en galaandoeningen:

Vaak (1 - 10%):

Verhoogde leverenzymen.

Zelden (0,01 - 0,1%):

Hepatitis (leverontsteking gepaard gaande met geelzucht - gele verkleuring van de huid of ogen), cholestatische icterus (bepaalde vorm van geelzucht), pancreatitis (ontsteking van de alveesklier).

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Fulminante levernecrose (versnelde afsterving van de lever).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Huidreacties.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Vaak (1 - 10%):

Urine incontinentie, urine retentie (achterblijven van urine in de blaas ten gevolge van een gestoorde blaaslediging).

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Interstitiële nefritis (ontsteking van het bindweefsel van de nieren).

Voortplantingsstelselaandoeningen:

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Priapisme (aanhoudende, vaak pijnlijke erectie van de penis).

Algemene aandoeningen:

Vaak (1 - 10%):

Common Technical Document
Clozapine
Tablets

Module 1 - Section 3.1

page 15/15

Vermoeidheid, koorts, benigne hyperthermie (ongevaarlijke hoge koorts), stoornis in zweet/temperatuurregulatie.

Soms (0,1 - 1%):

Maligne neuroleptica syndroom (een ernstige aandoening als gevolg van gebruik van neuroleptica (middelen tegen ernstige geestesziekte), die zich kan uiten in spierstijfheid, sterke bewegingsdrang, hoge koorts, transpiratie, speekselvloed, verminderd bewustzijn).

Zeer zelden (minder dan 0,01%):

Plotseling onverklaarbaar overlijden.

Onderzoeken:

Zelden (0,01 - 0,1%):

Verhoogd CPK (creatinefosfokinase, een bepaald enzym).

In geval er een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld of die u als ernstig ervaart, informeer dan uw arts of apotheker.

5. Hoe bewaart u Clozapine?

Geneesmiddelen buiten bereik en zicht van kinderen houden.

Droog en in de originele verpakking bewaren, niet boven 30°C.

Uiterste gebruiksdatum

De uiterste gebruiksdatum (EXP.) is op de verpakking vermeld. De eerste 2 cijfers geven de maand aan en de laatste vier cijfers het jaartal. Gebruik Clozapine niet meer na deze datum.

Gooi de tabletten niet weg na het verlopen van de uiterste gebruiksdatum. Breng tabletten met een verstreken uiterste gebruiksdatum of tabletten die u niet meer nodig heeft terug naar uw apotheek.

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien/goedgekeurd in december 2011.