

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Clozapine Sandoz[®] 25, tabletten 25 mg
Clozapine Sandoz[®] 50, tabletten 50 mg
Clozapine Sandoz[®] 100, tabletten 100 mg
clozapine

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

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens 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.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter

1. Wat is Clozapine Sandoz en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u Clozapine Sandoz gebruikt.
3. Hoe wordt Clozapine Sandoz gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen.
5. Hoe bewaart u Clozapine Sandoz?
6. Aanvullende informatie.

1. WAT IS CLOZAPINE SANDOZ EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Clozapine behoort tot de groep geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd: middelen die gebruikt worden bij de behandeling van bepaalde geestelijke aandoeningen (psychose).

Clozapine Sandoz wordt gebruikt bij de behandeling van:

- **therapieresistente schizofrenie** (een geestesziekte waarbij stoornissen in denken, emotionele reacties en gedrag voorkomen) bij patiënten die met een andere therapie niet goed behandeld kunnen worden of bij patiënten die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen krijgen van andere antipsychotica, waaronder atypische antipsychotica.
Therapieresistentie wordt gedefinieerd als een gebrek aan voldoende klinische verbetering van de aandoening, ondanks het gebruik van de juiste dosering van minstens twee verschillende antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum, gedurende een voldoende lange periode;
- **psychotische aandoeningen** (ernstige geestelijke aandoeningen waarbij de controle over het eigen gedrag en handelen gestoord is) **die optreden tijdens de ziekte van Parkinson**, in gevallen waar standaard therapie heeft gefaald.

Het is absoluut noodzakelijk dat het bloedbeeld tijdens het gebruik van Clozapine Sandoz regelmatig gecontroleerd wordt, om beschadigingen aan de bloedcellen zo vroeg mogelijk op te kunnen sporen. Anders kunnen ernstige complicaties met een dodelijke afloop optreden. Verdere bloedtesten zijn nodig voor een periode van 4 weken na het stoppen van de behandeling met Clozapine Sandoz.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CLOZAPINE SANDOZ GEBRUIKT.

Gebruik Clozapine Sandoz niet

- wanneer u **overgevoelig** (allergisch) bent voor clozapine of voor één van de andere bestanddelen van de tabletten;
- wanneer u **niet in staat** bent om **regelmatig een 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** (zeer ernstig tekort aan witte bloedlichaampjes) heeft gehad als gevolg van het gebruik van clozapine.
Agranulocytose is een ernstige aandoening waarbij elke infectie levensbedreigend kan zijn. Verschijnselen van agranulocytose kunnen o.a. zijn: plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond;
- wanneer u een **stoornis van het beenmerg** (bloedaanmaak) heeft;
- bij ongecontroleerde **epilepsie**;
- als u ooit een **circulatoire collaps** (stilstaan van de bloedomloop) heeft gehad;
- wanneer u een **ernstige nier- of hartaandoening** heeft, bijvoorbeeld ontsteking van de hartspier (myocarditis);
- wanneer u een **leveraandoening** heeft, gepaard gaand met misselijkheid, braken en/of verminderde eetlust, of bij een ernstige **leverziekte**, bijvoorbeeld geelzucht, erger wordende leverziekte, leverfalen;
- wanneer u een verlamming van de spieren in de darm heeft (**paralytische ileus**);
- als u gelijktijdig behandeld wordt met **andere geneesmiddelen** waarvan bekend is dat ze **agranulocytose kunnen veroorzaken**;
- als u gelijktijdig injecties krijgt toegediend met langwerkende antipsychotica, zogenaamde depot antipsychotica.

Clozapine Sandoz mag niet worden gegeven aan patiënten

- die **bewusteloos** zijn;
- van wie de ziekte wordt veroorzaakt door alcohol of vergiftiging of geneesmiddelenintoxicatie;
- die een verminderde hersenfunctie hebben, zoals verwardheid of een verminderd bewustzijn, ongeacht de oorzaak (bijvoorbeeld hersenschade, vergiftiging of een medische aandoening).

Wees extra voorzichtig met Clozapine Sandoz

Neem contact op met uw arts als een van de volgende waarschuwingen op u van toepassing is of is geweest.

Clozapine Sandoz mag alleen gebruikt worden als u een normaal bloedbeeld heeft, dat wil zeggen een initiële leukocytenwaarde van minimaal $3500/\text{mm}^3$ en absoluut neutrofielenaantal van minstens $2000/\text{mm}^3$.

Daarom is het **erg belangrijk dat u vóór uw eerste behandeling**

- een **bloedtest** ondergaat, binnen 10 dagen voor het starten met de clozapinebehandeling,
- een **lichamelijk onderzoek** ondergaat en
- als uw arts het nodig vindt een **elektrocardiogram (ECG)** ondergaat, en dat uw medische geschiedenis wordt onderzocht.

Het is belangrijk dat u regelmatig door uw arts wordt gecontroleerd als u:

- iets aan uw lever, nieren of hart mankeert, bijvoorbeeld als u een hartaandoening heeft gehad of als u een familiegeschiedenis heeft of een geleidingsstoornis van het hart heeft die "verlengd QT-interval" wordt genoemd;
- moeilijk kunt plassen door een vergrote prostaat;
- een hoge oogbaldruk heeft (glaucoom);
- epilepsie heeft;
- suikerziekte (diabetes) heeft;
- een risico op beroerte heeft of een tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar de hersenen heeft, bijvoorbeeld als u een hoge bloeddruk, hartproblemen of problemen met de bloedvaten in uw hersenen heeft.

Ouderen moeten ook regelmatig gecontroleerd worden door de arts.

Als u oudere bent met dementie (verlies van hersenfuncties), dan mag u Clozapine Sandoz niet gebruiken, omdat de groep geneesmiddelen waartoe clozapine behoort, het risico op een beroerte, of in bepaalde gevallen het risico op sterfte, verhoogt bij ouderen met dementie.

Clozapine Sandoz kan het aantal witte bloedcellen verlagen. Daarom is het belangrijk dat er regelmatig bloedonderzoek bij u wordt gedaan. Tijdens de eerste 18 weken van de behandeling zal wekelijks een bloedonderzoek worden uitgevoerd, vervolgens minstens eenmaal per maand.

Verder bloedonderzoek is nodig gedurende **een periode van 4 weken** nadat u volledig bent gestopt met de behandeling met Clozapine Sandoz.

U moet zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts in geval van griepachtige verschijnselen zoals koorts, keelpijn of andere tekenen van een infectie. Uw arts moet dan direct een bloedonderzoek laten uitvoeren.

Clozapine Sandoz kan het aantal eosinofiele granulocyten (een bepaald type witte bloedcellen) verhogen. Clozapine Sandoz kan trombocytopenie veroorzaken, een bloedafwijking (tekort aan bloedplaatjes) gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging. In deze gevallen kan uw arts besluiten om de behandeling met Clozapine Sandoz (tijdelijk) stop te zetten.

Clozapine is in verband gebracht met remming van de darmperistaltiek, variërend van verstopping tot darmobstructie en darmafsluiting. Daarom is extra voorzichtigheid geboden, vooral als u

- ooit een darmziekte heeft gehad;
- ooit een operatie in uw buik heeft ondergaan.

Informeer uw arts als u merkt dat de verstopping erger wordt, zodat een geschikte behandeling gegeven kan worden; zie ook onder "Mogelijke bijwerkingen".

Informeer ook uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die verstopping als bijwerking kunnen hebben, zoals:

- anticholinergica (bepaalde groep middelen die de werking van een bepaald deel van het zenuwstelsel, nl. het parasymphatische zenuwstelsel, tegengaan),
- sommige antipsychotica (middelen die gebruikt worden bij geestesziekten),
- antidepressiva (middelen tegen neerslachtigheid) en
- anti-Parkinsonmiddelen (middelen tegen de ziekte van Parkinson).

Zie ook onder "Gebruik met andere geneesmiddelen".

Tijdens het gebruik van Clozapine Sandoz kan voorbijgaande koorts boven 38°C optreden, met name in de eerste 3 weken van de behandeling. Dit is meestal goedaardig. Soms kan koorts gepaard gaan

met een afwijking in het aantal witte bloedcellen. Als hoge koorts aanwezig is, moet de mogelijkheid van een **maligne neurolepticasyndroom** worden overwogen, een ernstige aandoening als gevolg van gebruik van neuroleptica, die zich kan uiten in

- spierstijfheid,
- sterke bewegingsdrang,
- hoge koorts,
- transpiratie,
- speekselvloed,
- verminderd bewustzijn.

Het is daarom belangrijk om **de arts te waarschuwen in geval van koorts**.

U moet onbeweeglijkheid gedurende een langere periode vermijden 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..

Clozapine is in verband gebracht met:

- een (soms aanzienlijk) **verhoogde bloedsuikerspiegel**, in zeer zeldzame gevallen met een verstoorde zuurbalans (keto-acidose) of bewusteloosheid als gevolg van een verstoorde vloeistofbalans (hyperosmolair coma)
- en/of het ontstaan of verergeren van **diabetes mellitus**

bij zowel patiënten met als zonder verhoogde bloedsuikerwaarden of diabetes mellitus in hun medische geschiedenis.

Bij de meeste patiënten werden de bloedsuikerwaarden weer normaal na het stoppen met Clozapine Sandoz en namen ze weer toe als Clozapine Sandoz opnieuw gebruikt werd. Daarom kan uw arts, als de medische behandeling van de verhoogde bloedsuikerwaarden niet succesvol is geweest, besluiten de behandeling met Clozapine Sandoz te stoppen.

Clozapine Sandoz is in verband gebracht met een verhoogde kans op ontsteking van de hartspier (myocarditis) en andere aandoeningen van de hartspier, leidend tot hartzwakte (cardiomyopathie). Dit kan zich onder andere uiten als

- een aanhoudend versnelde hartslag tijdens rust
- hartkloppingen
- pijn op de borst
- tekenen van hartfalen (onvoldoende pompkracht van het hart), zoals onverklaarbare moeheid, benauwdheid of versnelde ademhaling.

U moet zo snel mogelijk naar uw arts als dit gebeurt. Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de behandeling met Clozapine Sandoz direct gestopt worden en uw arts zal u direct verwijzen naar een cardioloog.

Clozapine Sandoz is ook in verband gebracht met afwijkingen van het ECG (QT-interval verlenging). Daarom zal uw arts de werking van uw hart zorgvuldig controleren als u een hartziekte heeft of als er gevallen van QT-interval verlenging zijn in uw familie.

Clozapine Sandoz kan uw bloeddruk verlagen, vooral aan het begin van de behandeling. Dit kan leiden tot een licht gevoel in uw hoofd of flauwvallen.

Daarom is controle van de bloeddruk in staande en liggende houding belangrijk tijdens de eerste weken van de behandeling als u de ziekte van Parkinson heeft.

Gebruik met andere geneesmiddelen

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

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

- **geneesmiddelen** waarvan bekend is dat ze de **beenmergfunctie kunnen onderdrukken**, zoals
 - carbamazepine (een middel dat wordt gebruikt bij epilepsie)
 - chlooramfenicol
 - een bepaalde groep antibiotica die sulfonamides worden genoemd, waaronder co-trimoxazol
 - pyrazolon analgetica, middelen tegen pijn, bijvoorbeeld fenybutazon
 - penicillamine, een geneesmiddel om gewrichtsontsteking veroorzaakt door reuma te behandelen
 - cytotoxische middelen
 - langwerkende depotinjecties van antipsychotica. Gelijktijdig gebruik is niet toegestaan;
- **benzodiazepines** (bepaalde groep middelen met rustgevend, slaapverwekkend en/of spierverslappende eigenschappen). Gelijktijdig gebruik met Clozapine Sandoz geeft een verhoogde kans op flauwvallen als gevolg van een plotselinge stoornis in de bloedsomloop, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand;
- **bepaalde middelen tegen allergieën**, antihistaminica genaamd. Gelijktijdig gebruik kan de werking op het zenuwstelsel versterken;
- **geneesmiddelen** waarvan bekend is dat zij **hartproblemen kunnen veroorzaken** (QT-interval verlenging), zoals
 - andere antipsychotica (middelen gebruikt bij geestesziekten)
 - geneesmiddelen die de elektrolytenbalans kunnen verstoren (bijvoorbeeld diuretica (plasmiddelen)).Gelijktijdig gebruik kan de kans op hartproblemen verhogen en moet daarom worden vermeden;
- **anticholinergica**, bepaalde groep middelen die de werking van een bepaald deel van het zenuwstelsel, nl. het parasympathische zenuwstelsel, tegengaan. Clozapine Sandoz versterkt de werking van deze geneesmiddelen, waardoor bepaalde bijwerkingen zoals verstopping kunnen optreden;
- **bloeddrukverlagende middelen**; Clozapine Sandoz kan de bloeddrukverlagende werking versterken, vooral tijdens de dosisverhogingen aan het begin van de behandeling;
- **MAO-remmers** (middelen die gebruikt worden voor de behandeling van bijvoorbeeld depressie) en **middelen die invloed hebben op het centraal zenuwstelsel**, zoals narcotica (verdovende middelen, waaronder sterk werkende pijnstillers zoals morfine) en benzodiazepines. Bij gelijktijdig gebruik van Clozapine Sandoz met deze middelen kan een versterking van de werking op het centraal zenuwstelsel optreden;
- **selectieve serotonineheropnameremmers**, middelen die gebruikt worden voor de behandeling van bijvoorbeeld depressie, zoals fluvoxamine, citalopram, fluoxetine, paroxetine en sertraline. Deze kunnen leiden tot een verhoogde clozapineconcentratie in het bloed. Daarom moet de dosering Clozapine Sandoz mogelijk verlaagd worden om bijwerkingen te voorkomen;
- **bepaalde middelen om schimmelinfecties te behandelen** (azol antimycotica, zoals **itraconazol** of **ketoconazol**), **cimetidine**, een middel dat gebruikt wordt om maagproblemen te behandelen, **erytromycine**, een bepaald antibioticum om bacteriële infecties te behandelen, en bepaalde **middelen tegen HIV**, protease-remmers genoemd. Gelijktijdig gebruik kan tot een wisselwerking leiden, hoewel dit onwaarschijnlijk is;

- **fenytoïne**, een middel dat gebruikt wordt tegen epilepsie en bij bepaalde hartaandoeningen, **rifampicine**, een middel tegen tuberculose, en **omeprazol**, een middel dat gebruikt wordt voor de behandeling van maagproblemen. Gelijktijdig gebruik kan de werking van Clozapine Sandoz verzwakken;
- **lithium**, een middel tegen manisch-depressieve stoornissen. Gelijktijdig gebruik met Clozapine Sandoz kan mogelijk leiden tot de ontwikkeling van het maligne neurolepticasyndroom;
- **epinefrine en norepinefrine**, middelen o.a. gebruikt voor het verhogen van de bloeddruk. Het effect van deze middelen kan door clozapine verminderd of omgedraaid worden;
- **valproïnezuur**, een middel dat wordt gebruikt bij de behandeling van epilepsie. Gelijktijdig gebruik kan leiden tot ernstige epileptische aanvallen, waaronder het eerste optreden van aanvallen bij mensen zonder epilepsie, en tot delirium.

Clozapine Sandoz kan een verhoging van de concentratie van sommige middelen in het bloed veroorzaken, met als gevolg een versterkte werking en grotere kans op bijwerkingen van die middelen. Zoals:

- **warfarine**, een antistollingsmiddel;
- **digoxine** (middel dat gebruikt wordt bij o.a. hartzwakte).

Deze lijst is niet volledig. Uw arts en apotheker hebben meer informatie over geneesmiddelen waarmee voorzichtigheid vereist is of die niet gebruikt mogen worden samen met Clozapine Sandoz. Zij zullen weten of de geneesmiddelen die u gebruikt horen bij de genoemde groepen geneesmiddelen. Bespreek dit met hen.

Gebruik van Clozapine Sandoz met voedsel en drank

Clozapine Sandoz in combinatie met alcohol kan schadelijke gevolgen hebben; het effect op het centraal zenuwstelsel kan sterker worden. Gebruik daarom geen alcohol tijdens de behandeling met Clozapine Sandoz.

Roken of het drinken van koffie kan het effect van Clozapine Sandoz beïnvloeden. Informeer uw arts hoeveel koffie u drinkt en of u rookt. Bespreek ook veranderingen in uw rookgewoontes en het drinken van koffie met uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Er zijn onvoldoende gegevens bekend over het gebruik van Clozapine Sandoz tijdens de zwangerschap. **Raadpleeg uw arts als u zwanger bent of zwanger wilt worden.**

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.

Uit onderzoek is gebleken dat clozapine in de moedermelk kan overgaan en van invloed kan zijn op de zuigeling. **Tijdens het gebruik van Clozapine Sandoz dient u daarom geen borstvoeding te geven.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Clozapine Sandoz kan bijwerkingen veroorzaken zoals duizeligheid en slaperigheid, waardoor uw reactievermogen nadelig wordt beïnvloed. U dient activiteiten als aan het verkeer deelnemen of machines bedienen daarom te vermijden, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Clozapine Sandoz

Clozapine Sandoz bevat lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE WORDT CLOZAPINE SANDOZ GEBRUIKT?

De behandeling moet gebeuren onder toezicht van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van schizofrene psychoses.

Volg bij het gebruik van Clozapine Sandoz nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is:

Dosering voor de behandeling van therapieresistente schizofrenie

- **Start van de behandeling**

1 of 2 maal een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine) op de eerste dag, gevolgd door 1 of 2 maal 1 tablet van 25 mg (overeenkomend met 25 mg clozapine) op de tweede dag.

Als dit goed verdragen wordt, zal de arts de dagelijkse dosering **geleidelijk verhogen** in stappen van 1 of 2 tabletten van 25 mg (overeenkomend met 25-50 mg clozapine) om binnen 2-3 weken een dosering van maximaal 300 mg* per dag te bereiken.

Sommige patiënten kunnen hogere doseringen nodig hebben. Zo nodig kan de dagelijkse dosering verder verhoogd worden in stappen van 2 of 4 tabletten van 25 mg (overeenkomend met 50-100 mg clozapine) 2 maal per week, of bij voorkeur 1 maal per week.

De **maximale dosering is 900 mg*** per dag.

Doseringen van meer dan 450 mg* per dag vergroten de kans op bijwerkingen (vooral aanvallen).

- **Ouderen**

Bij oudere patiënten wordt een lagere begindosering aanbevolen:

eenmaal een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine) op de eerste dag en vervolgens dosisverhogingen van niet meer dan 1 tablet van 25 mg (overeenkomend met 25 mg clozapine) per dag.

- **Kinderen en adolescenten**

Clozapine Sandoz dient niet gebruikt te worden bij kinderen jonger dan 16 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en de werkzaamheid.

- **Effectieve dosis na geleidelijk opbouwen**

200-450 mg* verdeeld over meerdere giften per dag; de hoogste dosering 's avonds innemen.

- **Onderhoud van de behandeling**

Nadat de maximale therapeutische werking is bereikt, kunnen veel patiënten effectief met een lagere dosering onderhouden worden. Daarom kan uw arts de dosis zorgvuldig verlagen. De

behandeling moet minstens 6 maanden worden voortgezet. Als de dagelijkse dosering niet meer is dan 200 mg*, kunt u het geneesmiddel eenmaal per dag nemen in de avond.

- **Beëindiging van de behandeling**

In geval van een geplande beëindiging van de behandeling zal uw arts de dosis geleidelijk verlagen gedurende een periode van 1 tot 2 weken (zie ook: "Duur en stoppen van de behandeling").

- **Opnieuw starten met de behandeling**

Als u langer dan 2 dagen geleden de laatste dosis Clozapine Sandoz heeft ingenomen, moet u de behandeling opnieuw starten met een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine) een- of tweemaal op de eerste dag. Als u deze dosering goed verdraagt, dan zal de dosering sneller verhoogd worden tot de werkzame hoeveelheid dan toen u met de behandeling begon.

* Voor deze dosering zijn tabletten met een hogere hoeveelheid werkzame stof beschikbaar.

Dosering bij psychotische aandoeningen die optreden tijdens de ziekte van Parkinson

- **Start van de behandeling**

De begindosering mag niet hoger zijn dan een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine), 's avonds toegediend.

De daarop volgende dosisverhogingen moeten gebeuren in stappen van een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine), met niet meer dan twee dosisverhogingen per week, tot een maximum van 2 tabletten van 25 mg (overeenkomend met 50 mg clozapine). Deze dosis kan niet bereikt worden vóór het einde van de tweede week. De totale dagelijkse dosering moet bij voorkeur genomen worden als één enkele dosis, 's avonds ingenomen.

De effectieve dosering ligt gewoonlijk tussen één tablet van 25 mg (overeenkomend met 25 mg clozapine) en anderhalve tablet van 25 mg (overeenkomend met 37,5 mg clozapine) per dag. Zo nodig kan uw arts de dosering voorzichtig verhogen in stappen van een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine) per week.

De dosering van 2 tabletten van 25 mg (overeenkomend met 50 mg clozapine) per dag mag alleen in uitzonderlijke gevallen overschreden worden en de **maximale dosering van 4 tabletten** van 25 mg (overeenkomend met 100 mg clozapine) per dag mag nooit overschreden worden.

Dosisverhogingen moeten worden beperkt of uitgesteld als u problemen krijgt met de bloedsomloop als u vanuit een liggende houding gaat staan (orthostatische hypotensie), of als sterke verdoving of verwarring optreedt. Daarom moet uw bloeddruk gedurende de eerste weken van de behandeling gecontroleerd worden door uw arts.

Wanneer de psychotische verschijnselen minstens 2 weken compleet zijn verdwenen, kan de dosering van anti-Parkinsonmiddelen verhoogd worden, als dit nodig is op basis van de motorische toestand. Als hierdoor de psychotische verschijnselen weer terugkeren, kan de clozapinedosering verhoogd worden in stappen van een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine) per week, tot een maximum van 4 tabletten van 25 mg (overeenkomend met 100 mg clozapine) per dag, ingenomen in een of twee giften.

- **Beëindiging van de behandeling**

Een geleidelijke vermindering van de dosering in stappen van een halve tablet van 25 mg (overeenkomend met 12,5 mg clozapine) gedurende een periode van minstens een week (bij voorkeur twee) wordt aanbevolen.

Wijze van gebruik

Uw arts heeft u voorgeschreven hoe vaak per dag en wanneer u Clozapine Sandoz in moet nemen. De tablet of tablethelft met een glas water innemen. Clozapine Sandoz kan voor, tijdens of na de maaltijd genomen worden.

Duur en stoppen van de behandeling

Uw arts zal u vertellen hoe lang u Clozapine Sandoz moet gebruiken. Stop de behandeling niet voortijdig omdat anders de klachten weer terug kunnen komen.

Geleidelijke beëindiging van de clozapinebehandeling wordt aangeraden aangezien plotselinge ontwenningssverschijnselen zijn gemeld bij abrupt stopzetten van de behandeling. Als uw arts abrupt stopzetten noodzakelijk vindt, bijvoorbeeld vanwege een tekort aan witte bloedlichaampjes gepaard gaande met verhoogde gevoeligheid voor infecties, zal de arts u zorgvuldig controleren. Waarschuw uw arts als u last krijgt van overmatig zweten, hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree.

Wat u moet doen wanneer u meer van Clozapine Sandoz heeft gebruikt dan u zou mogen

Wanneer u per ongeluk meer Clozapine Sandoz heeft gebruikt dan u zou mogen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker of een ziekenhuis.** Neem deze bijsluiter en/of het doosje van Clozapine Sandoz mee, zodat men weet wat u heeft ingenomen.

Verschijnselen van overdosering zijn o.a.:

- slaperigheid
- sloomheid
- afwezig zijn van reflexen
- ongecontroleerde bewegingen
- coma
- verwardheid
- waarnemingen van dingen die er niet zijn (hallucinaties)
- rusteloosheid
- uitzinnigheid (delirium)
- verhoogde reactie op prikkels
- toevallen/stuipen
- overmatige speekselvloed
- verwijde pupillen
- wazig zien
- verstoorde lichaamstemperatuur
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- instorten (collaps)
- snellere hartslag
- verstoring van het hartritme
- een bepaalde vorm van longontsteking
- kortademigheid en ademhalingsproblemen.

Verschijnselen van overdosering bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn o.a. verstoorde bewegingen, sterke verdoving en coma.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Clozapine Sandoz te gebruiken

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

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

Indien u gedurende meer dan twee dagen achtereen geen Clozapine Sandoz heeft ingenomen, moet Clozapine Sandoz opnieuw gestart worden in een lage dosering, waarna deze volgens de aanwijzingen van uw arts weer langzaam verhoogd kan worden.

Als u stopt met het gebruik van Clozapine Sandoz

Stop de behandeling niet zonder eerst met uw arts te overleggen.

Na plotseling stoppen van de behandeling kunnen ontwenningsverschijnselen optreden, zoals: het waarnemen van dingen die er niet zijn (hallucinaties), hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree. De behandeling met Clozapine Sandoz dient langzaam te worden afgebouwd, om het optreden van deze verschijnselen zoveel mogelijk te vermijden (zie ook: "Duur en stoppen van de behandeling").

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN.

Bloedafwijkingen kunnen bij het gebruik van Clozapine Sandoz voorkomen. Het is daarom belangrijk dat uw bloed regelmatig gecontroleerd wordt. Gedurende de eerste 18 weken vindt deze controle wekelijks plaats, daarna minstens eenmaal per maand zolang de behandeling duurt en **voor een periode van 4 weken nadat u volledig bent gestopt met de behandeling met Clozapine.**

Houd u aan de controleafspraken hiervoor. Indien u **griepachtige verschijnselen, keelpijn, koorts of een bleke huid** krijgt of **bloeduitstortingen** in uw huid ziet, moet u hierover zo spoedig mogelijk **contact opnemen met uw arts**. Als u in het verleden moest stoppen met het gebruik van Clozapine Sandoz omdat u afwijkingen van uw bloed kreeg, mag u Clozapine Sandoz niet opnieuw gaan gebruiken.

Zoals alle geneesmiddelen kan Clozapine Sandoz bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Bijwerkingen kunnen:

zeer vaak voorkomen (bij meer dan 1 op de 10 personen);

vaak voorkomen (bij 1 tot 10 op de 100 personen);

soms voorkomen (bij 1 tot 10 op de 1.000 personen);

zelden voorkomen (bij 1 tot 10 op de 10.000 personen);

zeer zelden voorkomen (bij minder dan 1 op de 10.000 personen);

onbekend (kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens).

Bloed en het lymfestelsel

Vaak:

- vermeerdering van het aantal witte bloedcellen (eosinofilie en leukocytose)
- bloedafwijking (tekort aan witte bloedlichaampjes) gepaard gaande met verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie)

Soms:

- ernstige bloedafwijking (agranulocytose; verschijnselen: plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond)

Hoewel gewoonlijk omkeerbaar na het stoppen van de behandeling, kan agranulocytose leiden tot sepsis en tot de dood. Omdat direct stoppen van het geneesmiddel noodzakelijk is om de ontwikkeling van levensbedreigende agranulocytose te voorkomen, is regelmatig bloedonderzoek (bepaling van het aantal witte bloedcellen) verplicht.

Zelden:

- tekort aan rode bloedcellen (anemie)

Zeer zelden:

- tekort aan bloedplaatjes, gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie)
- vermeerdering van het aantal bloedplaatjes.

Voeding en stofwisseling

Vaak:

- gewichtstoename

Zelden:

- gestoorde verdraagzaamheid voor glucose
- suikerziekte

Zeer zelden:

- dorst, misselijkheid, slaperigheid, snelle ademhaling en een kenmerkende ademgeur kunnen wijzen op zuurvergiftiging bij patiënten met suikerziekte (keto-acidose)
- een levensbedreigende vorm van diepe bewusteloosheid in het verloop van diabetes
- ernstig te hoog suikergehalte in het bloed
- abnormaal hoge concentratie triglyceriden in het bloedplasma
- abnormaal hoge concentratie cholesterol in het bloed.

Psychische stoornissen

Vaak:

- spraakstoornissen (onduidelijk spreken)

Soms:

- spraakstoornissen (stotteren of stamelen)

Zelden:

- rusteloosheid
- opwinding.

Zenuwstelsel

Zeer vaak:

- slaperigheid
- kalmerend effect
- duizeligheid

Vaak:

- wazig zien
- hoofdpijn
- beven
- stijfheid
- onvermogen om enige tijd eenzelfde houding te handhaven
- onwillekeurige, maar gecoördineerde, rukkende bewegingen
- toevallen/stuipen/spiersamentrekkingen

Zelden:

- verwardheid
- uitzinnigheid, acute psychische stoornis als gevolg van lichamelijke aandoening, vergiftiging of onthouding van middelen (delirium)

Zeer zelden:

- neurologische stoornis gekenmerkt door onvrijwillige bewegingen van het gezicht en de kaak (tardieve dyskinesie)
- dwangmatige gedachten en dwangmatig gedrag (obsessieve compulsieve verschijnselen).

Hart

Zeer vaak:

- versnelde hartslag (tachycardie)

Vaak:

- ECG-veranderingen

Zelden:

- instorten als gevolg van ernstige bloeddrukdaling (circulatoire collaps)
- stoornissen in het hartritme (aritmieën)
- ontsteking van de hartspier (myocarditis), ontsteking van het hartzakje (pericarditis).

Zeer zelden:

- ontsteking van de hartspier (cardiomyopathie)
- hartstilstand
- hartaandoeningen (QT-interval verlenging, torsades de pointes), mogelijk veroorzaakt door Clozapine Sandoz.

Bloedvaten

Vaak:

- verhoogde bloeddruk
- bloeddrukdaling door bijvoorbeeld snel opstaan uit een zittende of liggende houding soms gepaard gaande met duizeligheid (posturale hypotensie)
- plotselinge, tijdelijke bewusteloosheid

Zelden:

- bloedstolsels in de long

Onbekend:

- vorming van bloedstolsels in de aderen, vooral in de benen (verschijnselen zijn onder andere zwelling, pijn en roodheid van het been), die via de 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.

Ademhaling

Zelden:

- verslikken
- ontsteking van de luchtwegen en longontsteking (pneumonie)

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u verschijnselen van een ontsteking van de luchtwegen of longontsteking krijgt, zoals koorts, hoesten, kortademigheid, piepende ademhaling.

- vloeistof in de borst (pleurale effusie)

Zeer zelden:

- ademhalingsdepressie/-stilstand.

Maag en darmen

Zeer vaak:

- verstopping
- speekselvloed

Vaak:

- misselijkheid
- braken
- verlies van eetlust
- droge mond

Zelden:

- slikstoornissen

Zeer zelden:

- vergroting van de oorspeekselklier
- darmverstopping.

Onbekend:

- diarree
- ontsteking van de dikke darm (ischemische colitis)
- verwijding van de dikke darm (megacolon)
- buikinfarct

Lever en gal

Vaak:

- verhoogde leverenzymen

Zelden:

- leverontsteking (hepatitis)
- gele verkleuring van huid of ogen gepaard gaande met galstuwning; de behandeling dient stopgezet te worden
- plotselinge ontsteking van de alvleesklier gepaard gaande met hevige pijn in de bovenbuik uitstralend naar de rug en misselijkheid en braken (pancreatitis)

Zeer zelden:

- zeer snelle afsterving van het leverweefsel.

Huid en onderhuid

Zeer zelden:

- huidreacties.

Nieren en urinewegen

Vaak:

- onvrijwillig urineverlies
- moeilijkheden met plassen

Zeer zelden:

- ontsteking van de nieren gepaard gaande met bloed in de urine, koorts en pijn in de flanken.

Voortplantingsstelsel en borst

Zeer zelden:

- een abnormaal lang durende pijnlijke erectie van de penis.

Algemeen

Vaak:

- vermoeidheid
- koorts
- stoornis in het transpireren en de regeling van de lichaamstemperatuur, lichte temperatuursverhoging

Soms:

- ernstige aandoening als gevolg van gebruik van neuroleptica, die zich kan uiten in spierstijfheid, sterke bewegingsdrang, hoge koorts, transpiratie, speekselvloed en verminderd bewustzijn (maligne neurolepticasyndroom)
Neem onmiddellijk contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u deze symptomen krijgt

Zeer zelden:

- door onbekende oorzaak plotseling overlijden.

Onderzoeken

Zelden:

- verhoogde waarde van het enzym CPK in het bloed (is verhoogd bij iedere vorm van spierafbraak).

Onbekend:

Bij ouderen met dementie is een kleine toename van het aantal sterftegevallen gemeld van het aantal patiënten dat anti-psychotica kreeg, in vergelijking tot de groep die geen anti-psychotica kreeg.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U CLOZAPINE SANDOZ?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik Clozapine Sandoz niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking na "Exp.:". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE.

Wat bevat Clozapine Sandoz

- Het werkzame bestanddeel is: clozapine (25 mg, 50 mg of 100 mg per tablet).
- De andere bestanddelen zijn: lactose monohydraat, maïszetmeel, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat, povidon (K25), microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A) en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Clozapine Sandoz er uit en de inhoud van de verpakking

Clozapine tabletten zijn rond en lichtgeel.

De tabletten van 25 en 50 mg hebben een breukstreep waardoor ze makkelijk in tweeën verdeeld kunnen worden. De tabletten hebben de opdruk C25, C50. De tabletten van 100 mg hebben een klaverbladmotief aan beide kanten en kunnen gemakkelijk in vier gelijke delen verdeeld worden. De tabletten zijn verpakt in blisterverpakkingen. Verpakkingen met de volgende aantallen zijn beschikbaar: 20, 28, 30, 40, 50, 60 (alleen Clozapine Sandoz 100 mg), 84, 98, 100, 10x50 en 100x50.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

Registratiehouder

Sandoz B.V., Veluwezoom 22, Almere
Correspondentie: Postbus 10332, 1301 AH Almere

Fabrikanten

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke Allee 1
39179 Barleben
Duitsland

In het register ingeschreven onder

RVG 25049 (25 mg)
RVG 25050 (50 mg)
RVG 25051 (100 mg).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

België

Clozapine Sandoz 25 mg tabletten
Clozapine Sandoz 50 mg tabletten
Clozapine Sandoz 100 mg tabletten

Tsjechië

Clozapin Sandoz 25 mg, tablety
Clozapin Sandoz 50 mg, tablety
Clozapin Sandoz 100 mg, tablety

Estland

Clozapine Sandoz 25 mg
Clozapine Sandoz 50 mg
Clozapine Sandoz 100 mg

Duitsland

Clozapin Sandoz 25 mg Tabletten
Clozapin Sandoz 50 mg Tabletten
Clozapin Sandoz 100 mg Tabletten

Denemarken

Clozapin HEXAL

Finland
Clozapin HEXAL

Hongarije
Clozapin Sandoz 25 mg tabletta
Clozapin Sandoz 50 mg tabletta
Clozapin Sandoz 100 mg tabletta

Ierland
Clozapine 25 mg Tablets
Clozapine 50 mg Tablets
Clozapine 100 mg Tablets

Italië
CLOZAPINA HEXAL 25 mg compresse
CLOZAPINA HEXAL 100 mg compresse

Litouwen
Clozapine Sandoz 100 mg tabletės

Nederland
Clozapine Sandoz 25, tabletten 25 mg
Clozapine Sandoz 50, tabletten 50 mg
Clozapine Sandoz 100, tabletten 100 mg

Noorwegen
Clozapin HEXAL

Polen
Clozapine 25 HEXAL
Clozapine 50 HEXAL
Clozapine 100 HEXAL

Slovenië
Clozalux 25 mg tablete
Clozalux 50 mg tablete
Clozalux 100 mg tablete

Slowakije
Klozapín 1A Pharma 25 mg tablety
Klozapín 1A Pharma 50 mg tablety
Klozapín 1A Pharma 100 mg tablety

Verenigd Koninkrijk
Clozapine 25 mg Tablets
Clozapine 50 mg Tablets

Clozapine 100 mg Tablets

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in januari 2012.