


Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 1 van 21

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clozapine Actavis 25 mg, tabletten  
Clozapine Actavis 50 mg, tabletten  
Clozapine Actavis 100 mg, tabletten

Clozapine kan agranulocytose veroorzaken. Het gebruik ervan moet worden beperkt tot patiënten:

- met schizofrenie die niet reageren op of intolerant zijn voor behandeling met antipsychotica, of met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1)
- die een initieel normaal leucocytenpatroon hebben (aantal witte bloedcellen  $\geq 3500/\text{mm}^3$   $3,5 \times 10^9/\text{L}$ ) en een absoluut neutrofielen aantal (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{L}$ ) en
- bij wie regelmatig het leukocyten aantal en het ANC als volgt kan worden bepaald: wekelijks tijdens de eerste 18 weken van de behandeling en daarna ten minste iedere 4 weken voor de duur van de behandeling. Controle moet doorgaan voor de duur van de behandeling en tot 4 weken na volledig stopzetten van clozapine.

Voorschrijvende artsen dienen zich strikt te houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen. Bij elk bezoek moet een patiënt die clozapine krijgt eraan worden herinnerd om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelende arts, als een infectie van welke aard dan ook zich begint te ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of een zere keel en aan andere tekenen van infectie, die op neutropenie kunnen duiden.

Clozapine moet worden afgeleverd onder strikt medisch toezicht in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.


### Myocarditis

Clozapine wordt geassocieerd met een verhoogd risico op myocarditis die, in zeldzame gevallen, fataal was. Het verhoogd risico op myocarditis is het grootst in de eerste 2 maanden van de behandeling. Fatale gevallen van cardiomyopathie zijn ook zelden gemeld.

Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die aanhoudende tachycardie hebben tijdens rust, met name in de eerste 2 maanden van de behandeling en/of palpitations, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe) of symptomen die myocardinfarct voorwenden.

Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de clozapine behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog.

Patiënten die clozapine-geïnduceerde myocarditis of cardiomyopathie hebben, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 2 van 21

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clozapine Actavis 25 mg, Clozapine Actavis 50 mg en Clozapine Actavis 100 mg bevatten per tablet respectievelijk 25 mg, 50 mg en 100 mg clozapine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg zijn lichtgele tabletten met een breukgleuf aan beide zijden, met aan één zijde de inscriptie "CPN 25" "CPN 50" "CPN 100" respectievelijk voor de 25, 50 en de 100 mg tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Clozapine is geïndiceerd bij therapie-resistente schizofrene patiënten en bij schizofrene patiënten die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum.

Resistentie op een behandeling wordt gedefinieerd als een gebrek aan bevredigende klinische verbetering ondanks het gebruik van adequate doseringen van ten minste twee verschillende antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum, voorgeschreven gedurende een adequate duur.

Clozapine is tevens geïndiceerd voor psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaard therapie heeft gefaald.


### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet individueel worden aangepast. Elke patiënt moet de laagste effectieve dosering gebruiken.

Het starten van clozapine behandeling moet worden beperkt tot die patiënten met een leucocyten aantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) en een ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) binnen de gestandaardiseerde normaalwaarden.

Dosis aanpassing is geïndiceerd bij patiënten die tevens geneesmiddelen krijgen die farmacodynamische en farmacokinetische interacties met clozapine aangaan, zoals benzodiazepines of selectieve serotonine heropname remmers (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 3 van 21

## Therapie-resistente schizofrenie patiënten

### *Start van de behandeling*

Eén of tweemaal 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. Als dit goed verdragen wordt, kan de dagelijkse dosis langzaam worden verhoogd met stappen van 25 tot 50 mg om een dosering van maximaal 300 mg/dag binnen 2 tot 3 weken te bereiken. Daarna kan zo nodig de dagelijkse dosis verder worden verhoogd met stappen van 50 tot 100 mg tweemaal per week of, bij voorkeur, éénmaal per week.

### *Gebruik door ouderen*

Het wordt aanbevolen om de behandeling te starten met een bijzonder lage dosering (één maal 12,5 mg op de eerste dag), met vervolgens dosisverhogingen in stappen van niet meer dan 25 mg/dag.

### *Gebruik door kinderen*

De veiligheid en effectiviteit van clozapine bij kinderen jonger dan 16 jaar is niet onderzocht. Het mag daarom niet worden gebruikt bij deze groep, totdat aanvullende gegevens beschikbaar zijn.

### *Therapeutisch dosisbereik*

Bij de meeste patiënten kan een anti-psychotisch effect worden verwacht met 200 tot 450 mg/dag, gegeven in verdeelde doses. De totale dagdosis kan worden verdeeld in ongelijke porties, met de grootste dosis rond bedtijd. Voor onderhoudsdosis, zie hieronder.

### *Maximale dosis*

Om een volledig therapeutisch effect te krijgen, kan een klein aantal patiënten een hogere dosering nodig hebben, waarbij voorzichtige verhogingen (d.w.z. niet groter dan 100 mg) toegestaan zijn tot 900 mg/dag. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van toegenomen bijwerkingen (met name toevallen) bij een dosering groter dan 450 mg/dag.

### *Onderhoudsdosis*


Na het bereiken van het maximale therapeutische effect kunnen vele patiënten op lagere doseringen worden ingesteld. Daarom wordt een voorzichtige neerwaartse titratie aanbevolen. Behandeling moet worden voortgezet gedurende tenminste 6 maanden. Als de dagdosering niet meer dan 200 mg bedraagt, kan worden volstaan met één toediening per dag, 's avonds.

### *Beëindigen van de behandeling*

In het geval van geplande beëindiging van de clozapine behandeling wordt een geleidelijke dosisvermindering over een periode van 1 tot 2 weken aanbevolen. Als abrupt stopzetten noodzakelijk is (b.v. vanwege leukopenie), moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd voor het opnieuw optreden van psychotische symptomen en symptomen die gerelateerd zijn aan cholinerge rebound, zoals overmatig zweten, hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree.

### *Herstarten van de behandeling*

Bij patiënten die de laatste dosis clozapine meer dan 2 dagen geleden hebben gekregen, moet de behandeling opnieuw worden gestart met één of tweemaal 12,5 mg (een halve tablet van 25 mg) op de

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 4 van 21

eerste dag. Als deze dosis goed verdragen wordt, is het mogelijk om de dosis sneller te titreren naar het therapeutisch bereik dan wordt aanbevolen voor initiële behandeling. Echter, bij elke patiënt die eerder een ademhalings- of hartstilstand heeft ondervonden tijdens de initiële dosering (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik), maar die met succes werd getitreerd naar een therapeutische dosis, moet hertitreren met extreme voorzichtigheid gebeuren.

#### *Overschakeling van een ander anti-psychotische behandeling naar clozapine*

In het algemeen wordt aanbevolen om clozapine niet te gebruiken in combinatie met andere antipsychotica. Als behandeling met clozapine moet worden gestart bij een patiënt die orale anti-psychotische behandeling krijgt, wordt aanbevolen om dat andere antipsychoticum eerst stop te zetten door de dosering af te bouwen.

#### Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaard therapie heeft gefaald

De startdosis mag niet hoger zijn dan 12,5 mg/dag (een halve tablet van 25 mg), 's avonds toegediend. Vervolgens moet de dosis worden verhoogd met stappen van 12,5 mg, met een maximum van twee stappen per week tot een maximum van 50 mg, een dosering die niet eerder kan worden bereikt dan aan het einde van de tweede week. De totale dagdosering wordt bij voorkeur gegeven als een éénmalige dosis 's avonds.

De gemiddelde effectieve dosis bedraagt meestal 25 tot 37,5 mg/dag. In het geval de behandeling met een dosis van 50 mg gedurende tenminste één week geen bevredigende therapeutische respons geeft, mag de dosering voorzichtig worden verhoogd met stappen van 12,5 mg/week.


De dosering van 50 mg/dag mag alleen worden overschreden in uitzonderlijke gevallen en de maximale dosering van 100 mg/dag mag nooit worden overschreden.

Dosisverhogingen moeten worden beperkt of uitgesteld als orthostatische hypotensie, excessieve sedatie of verwarring optreedt. De bloeddruk moet worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van de behandeling.

Wanneer er een complete remissie is van de psychotische symptomen gedurende tenminste 2 weken, is een verhoging van de anti-parkinson medicatie mogelijk, indien geïndiceerd op basis van de motorische status. Als deze benadering 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).

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

De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in het geval van neutropenie of agranulocytose zoals aangegeven in rubriek 4.4 (Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). In dit geval is zorgvuldige psychiatrische controle van de patiënt van belang aangezien symptomen snel kunnen terugkeren.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 5 van 21

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.
- Patiënten die niet in staat zijn om regelmatig bloedonderzoek te ondergaan.
- Voorgeschiedenis van toxische of idiosyncratische granulocytopenie/agranulocytose (met uitzondering van granulocytopenie/agranulocytose als gevolg van eerdere chemotherapie).
- Voorgeschiedenis van clozapine-geïnduceerde agranulocytose.
- Gestoorde beenmergfunctie.
- Ongecontroleerde epilepsie.
- Alcohol- en andere toxische psychosen, geneesmiddelenintoxicatie, comateuze toestanden.
- Circulatoire collaps en/of depressie van het centraal zenuwstelsel ongeacht de oorzaak.
- Ernstige nier- of hartaandoeningen (b.v. myocarditis).
- Actieve leverziekte gepaard gaande met misselijkheid, anorexie of geelzucht; progressieve leverziekte, leverfalen.
- Paralytische ileus.
- Clozapine behandeling mag niet tegelijk worden gestart met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze agranulocytose kunnen veroorzaken; gelijktijdig gebruik met depot antipsychotica moet worden afgeraden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Clozapine kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en het sterftecijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van de bepaling van leucocyten aantal en ANC. De volgende voorzorgsmaatregelen zijn daarom verplicht en moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met officiële aanbevelingen.


Vanwege de risico's van clozapine, is het gebruik ervan beperkt tot patiënten bij wie behandeling is geïndiceerd zoals uiteengezet in rubriek 4.1 (Therapeutische indicaties) en:

- die in het begin normale leukocytenwaarden hebben (leucocyten aantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) en ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )), en
- bij wie regelmatig bepaling van het leucocyten aantal en ANC kan worden uitgevoerd, wekelijks in de eerste 18 weken en vervolgens ten minste eens in de 4 weken. Controle moet worden voortgezet gedurende de behandeling en tot 4 weken na het volledig stopzetten van clozapine.

Voordat behandeling met clozapine wordt gestart, moeten patiënten eerst een bloedonderzoek (zie "agranulocytose") en een lichamelijk onderzoek ondergaan en moet de voorgeschiedenis worden bepaald. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte of abnormale bevindingen m.b.t. het hart bij lichamelijk onderzoek, moeten worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken die een ECG kunnen omvatten, en de patiënt mag enkel behandeld worden indien de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegenover de risico's (zie rubriek 4.3). De behandelende arts moet het uitvoeren van een ECG vóór de behandeling in overweging nemen.

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten artsen zich, naar hun beste weten, ervan verzekeren dat de patiënt niet eerder hematologische bijwerkingen heeft gehad door clozapine, waardoor het stopzetten

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112      Pag. 6 van 21

ervan noodzakelijk was. Recepten mogen niet worden afgegeven voor periodes die langer zijn dan de tijd tussen twee bloedbeeldbepalingen.

Op elk moment van de clozapine behandeling is onmiddellijk stopzetten van clozapine vereist als het leucocyten aantal lager is dan  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) of als het ANC lager is dan  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ). Patiënten bij wie clozapine is stopgezet vanwege een deficiënt leucocyten aantal of ANC, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

Bij elk bezoek moet een patiënt die clozapine krijgt eraan worden herinnerd om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelende arts als er zich een infectie ontwikkelt. Bijzondere nadruk moet worden gelegd op griepachtige klachten zoals koorts of een zere keel en andere tekenen van infectie, die kunnen duiden op neutropenie. Patiënten en hun verzorgers moeten worden geïnformeerd dat er onmiddellijk een bloedbeeldbepaling moet worden uitgevoerd, in het geval één of meerdere van deze symptomen optreden. Voorschrijvende artsen worden aangeraden om van alle patiënten de resultaten van het bloedonderzoek bij te houden en om stappen te ondernemen die noodzakelijk zijn om te voorkomen dat deze patiënten in de toekomst per ongeluk opnieuw worden blootgesteld.

Patiënten met een geschiedenis van primaire beenmergaandoeningen kunnen alleen worden behandeld als het voordeel opweegt tegen het risico. Zij moeten zorgvuldig worden onderzocht door een hematoloog voordat zij beginnen met clozapine.

Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een laag leucocyten aantal vanwege benigne etnische neutropenie; clozapine kan worden gestart met goedkeuring van een hematoloog.


#### Controle van leucocyten aantal en ANC

Leucocyten aantal en -differentie moeten worden bepaald 10 dagen voor het starten van de clozapine behandeling om er zeker van te zijn dat alleen patiënten met een normale leucocyten aantal en ANC (leucocyten aantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) en ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )) het geneesmiddel zullen krijgen. Na de start van de Clozapine behandeling moeten leucocyten aantal en ANC wekelijks worden gecontroleerd in de eerste 18 weken, en daarna ten minste eens per 4 weken.

Controle moet voortgezet worden voor de duur van de behandeling en voor 4 weken na geheel stopzetten van clozapine of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie onder Laag leucocyten aantal / ANC). Bij elk bezoek moet de patiënt eraan herinnerd worden om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelende arts als enige infectie, koorts, zere keel, of andere griepachtige verschijnselen zich openbaren. Leucocyten aantal en -differentie moeten onmiddellijk worden bepaald als een symptoom of teken van infectie optreedt.

#### Laag leucocyten aantal / ANC

Als tijdens de clozapine behandeling het leucocyten aantal daalt tot waarden tussen  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) en  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) of als het ANC daalt tot waarden tussen  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) en  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ), dan moet hematologische controle tenminste tweemaal per week worden uitgevoerd totdat leucocyten aantal en ANC van de patiënt zijn gestabiliseerd binnen de range van  $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{-}3,5 \times 10^9/l$ ) resp.  $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{-}2,0 \times 10^9/l$ ), of hoger.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112      Pag. 7 van 21

Onmiddellijk stopzetten van de clozapine behandeling is verplicht als het leucocyten aantal lager is dan  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) of als het ANC is lager dan  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) tijdens de clozapine behandeling. Leucocyten aantal en -differentie moeten dan dagelijks worden bepaald en patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op griepachtige symptomen of andere symptomen die kunnen duiden op een infectie. Het wordt aangeraden om de hematologische waarden te bevestigen met twee bepalingen op twee achtereenvolgende dagen. Clozapine moet echter worden stopgezet na de eerste bloedbepaling. Na stopzetten van clozapine is hematologische controle vereist totdat hematologisch herstel is opgetreden.

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
Leucocyten aantal/ $\text{mm}^3$ (l)	ANC/ $\text{mm}^3$ (l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Voortzetten van clozapine behandeling
3000-3500 ( $3,0 \times 10^9$ - $3,5 \times 10^9$ )	1500-2000 ( $1,5 \times 10^9$ - $2,0 \times 10^9$ )	Voortzetten van clozapine behandeling, tweemaal per week het bloed testen totdat tellingen stabiliseren of toenemen.
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Clozapine behandeling onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische abnormaliteit is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

**Als clozapine is stopgezet en er treedt een verdere daling op in het leucocyten aantal tot onder  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) of het ANC daalt tot onder  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), dan moet de behandeling van deze toestand worden begeleid door een ervaren hematoloog.**

#### Stopzetten van de behandeling vanwege hematologische redenen

Patiënten bij wie clozapine is stopgezet vanwege een deficiënt leucocyten aantal of ANC (zie hierboven) mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.


Voorschrijvers worden aangeraden om alle bloedresultaten van de patiënten bij te houden en om noodzakelijke stappen te ondernemen om te voorkomen dat de patiënt in de toekomst per ongeluk opnieuw wordt blootgesteld.

#### Stopzetten van de behandeling vanwege andere redenen

Bij patiënten die clozapine langer dan 18 weken hebben gekregen en bij wie de behandeling is onderbroken voor meer dan 3 dagen maar minder dan 4 weken, moeten het leucocyten aantal en ANC wekelijks worden gecontroleerd voor nog eens 6 weken. Als er geen hematologische afwijkingen optreden, kan controle met tussenpozen van niet meer dan 4 weken worden hervat. Als de clozapine behandeling 4 weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en moet de dosis opnieuw getitreerd worden (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

#### Andere voorzorgsmaatregelen

In het geval van **eosinofilie** wordt stopzetten van clozapine aanbevolen als het eosinofielen aantal stijgt

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 8 van 21

boven 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l); behandeling mag pas opnieuw worden gestart nadat het eosinofielen aantal is gedaald onder 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x 10<sup>9</sup>/l).

In het geval van **thrombocytopenie** wordt aanbevolen om de clozapine behandeling stop te zetten als het trombocyten aantal daalt onder 50 000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

**Orthostatische hypotensie**, met of zonder syncope, kan optreden tijdens clozapine behandeling. Zelden kan een collaps ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Zulke gevallen treden waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines of een ander psychotropisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) en tijdens initiële titratie gepaard gaande met snelle dosisverhogingen; in zeer zeldzame gevallen kunnen ze zelfs na de eerste dosis optreden. Daarom hebben patiënten die beginnen met clozapine behandeling streng medisch toezicht nodig. Controle van de bloeddruk in staande en liggende positie is noodzakelijk tijdens de eerste weken van behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.


Analyse van veiligheidsgegevens wijst erop dat het gebruik van clozapine is geassocieerd met een verhoogd risico op **myocarditis**, met name tijdens, maar niet beperkt tot, de eerste twee maanden van de behandeling. Sommige gevallen van myocarditis hadden een fatale afloop. **Pericarditis/pericardiale effusie** en **cardiomyopathie** zijn eveneens gemeld in associatie met het gebruik van clozapine. Onder deze meldingen waren eveneens fatale gevallen. Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die aanhoudende tachycardie tijdens rust hebben, met name in de eerste twee maanden van de behandeling en/of palpataties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (b.v. onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die myocard infarct voorwenden. Andere symptomen die aanwezig kunnen zijn in aanvulling op de bovengenoemde zijn griepachtige symptomen. Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de clozapine behandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog.

Patiënten met clozapine-geïnduceerde myocarditis of cardiomyopathie mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of een QT-prolongatie in de familiegeschiedenis. Gelijktijdig gebruik van neuroleptica dient te worden vermeden.

Een ongeveer 3-voudige kans op cerebrovasculaire bijwerkingen is waargenomen in gerandomiseerde placebo-gecontroleerde klinische studies in de demente populatie bij bepaalde atypische antipsychotica. Het mechanisme van dit toegenomen risico is onbekend. Een toegenomen risico kan niet worden uitgesloten voor andere antipsychotica of andere patiëntpopulaties. Clozapine Actavis dient met voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten met risicofactoren voor beroerte.

Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie moeten zorgvuldig worden geobserveerd tijdens clozapine behandeling aangezien dosisgerelateerde convulsies zijn gemeld. In zulke gevallen moet de dosering worden verlaagd (zie rubriek 4.2 Dosering en methode van toediening) en indien nodig moet behandeling met een anticonvulsivum worden gestart.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 9 van 21

Clozapine mag worden toegediend aan patiënten met stabiele pre-existerende leveraandoeningen, maar leverfunctietesten moeten regelmatig worden uitgevoerd. Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd bij patiënten bij wie symptomen van mogelijke **leverdysfunctie**, zoals misselijkheid, braken en/of anorexie, zich ontwikkelen tijdens clozapine behandeling. Als de verhoging van de waarden klinisch relevant is (meer dan 3 maal de UNL) of als symptomen van geelzucht optreden, moet de behandeling met clozapine worden stopgezet. Het mag alleen worden hervat (zie “Herstarten van de behandeling” onder rubriek 4.2) als de resultaten van de leverfunctietesten normaal zijn. In zulke gevallen moet de leverfunctie nauwkeurig worden gecontroleerd na herintroductie van het geneesmiddel.

Clozapine heeft een anticholinerge werking, die bijwerkingen over het gehele lichaam kan veroorzaken. Zorgvuldige controle is aangewezen in de aanwezigheid van **prostaatvergroting** en **nauwe kamerhoek glaucoom**. Waarschijnlijk is het toe te schrijven aan de anticholinerge eigenschappen dat clozapine wordt geassocieerd met verschillende gradaties van **remming van de darmperistaltiek**, variërend van **constipatie** tot **intestinale obstructie, faecale impactie** en **paralytische ileus** (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen). In zeldzame gevallen hadden deze gevallen een fatale afloop. Speciale aandacht is nodig bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze constipatie veroorzaken (met name die met anticholinerge eigenschappen zoals sommige antipsychotica, antidepressiva en antiparkinson middelen), patiënten met een voorgeschiedenis van colon aandoeningen of een voorgeschiedenis van chirurgie van de onderbuik aangezien deze de situatie kunnen verergeren. Het is van belang dat constipatie wordt herkend en actief behandeld.


Tijdens de clozapine behandeling kunnen bij patiënten voorbijgaande temperatuurverhogingen boven 38°C optreden, met de hoogste incidentie binnen de eerste 3 weken van de behandeling. Deze koorts is in het algemeen benigne. Soms kan het gepaard gaan met een toename of afname in het leucocyten aantal. Patiënten met koorts moeten zorgvuldig worden onderzocht om de mogelijkheid van een onderliggende infectie of de ontwikkeling van agranulocytose uit te sluiten. In aanwezigheid van hoge koorts moet de mogelijkheid van een **maligne neuroleptica syndroom** (MNS) worden overwogen.

Gestoorte glucose tolerantie en/of ontwikkeling van exacerbatie van diabetes mellitus is zelden gemeld tijdens behandeling met clozapine. Een mechanisme voor deze mogelijke relatie is nog niet opgehelderd. Gevallen van ernstige hyperglykemie met ketoacidose of hyperosmolair coma zijn zeer zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hyperglykemie, sommige gevallen hadden een fatale afloop. Wanneer follow-up gegevens beschikbaar waren, resulteerde stopzetten van clozapine meestal in verbetering van de gestoorde glucose tolerantie, en trad weer op bij het opnieuw instellen van clozapine. Het stopzetten van clozapine moet worden overwogen bij patiënten bij wie actieve medische behandeling van hyperglykemie heeft gefaald.

Er zijn bij gebruik van antipsychotica gevallen van **veneuze trombo-embolie** gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor veneuze trombo-embolie, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Clozapine Actavis onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

#### Gebruik door ouderen

Het wordt aangeraden om de behandeling bij ouderen te starten met een lagere dosering (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 10 van 21

Orthostatische hypotensie kan optreden met clozapine behandeling en er zijn meldingen van tachycardie, die kan aanhouden. Oudere patiënten, met name die met een gecompromitteerde cardiovasculaire functie, kunnen gevoeliger zijn voor deze effecten.

Oudere patiënten kunnen ook bijzonder gevoelig zijn voor de anticholinerge effecten van clozapine, zoals urineretentie en constipatie.

#### **Verhoogde mortaliteit in ouderen met dementie**

Gegevens van twee grote observatiestudies hebben laten zien dat ouderen met dementie, die worden behandeld met antipsychotica, een klein verhoogd risico hebben op overlijden vergeleken met diegenen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om een goede schatting van de precieze omvang van het risico te geven. De oorzaak van het toegenomen risico is niet bekend. Clozapine Actavis is niet geregistreerd voor de behandeling van dementie-gerelateerde gedragstoornissen..

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Contra-indicatie van gelijktijdig gebruik

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze in belangrijke mate de beenmergfunctie kunnen onderdrukken mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met clozapine (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Langwerkende depot antipsychotica (die een myelosuppressieve werking kunnen hebben) moeten niet gelijktijdig gebruikt worden met clozapine aangezien deze niet snel uit het lichaam verwijderd kunnen worden in situaties waar dat nodig kan zijn, b.v. neutropenie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Alcohol moet niet gelijktijdig met clozapine worden gebruikt vanwege het mogelijk versterkend effect op sedatie.


##### Voorzorgen inclusief dosisaanpassing

Clozapine kan de centrale effecten van neurodepressiva zoals narcotica, antihistaminica en benzodiazepines versterken. Bijzondere aandacht is nodig wanneer clozapine behandeling is gestart bij patiënten die een benzodiazepine of een ander psychotropicum krijgen. Deze patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op een circulatoire collaps, die in zeldzame gevallen ernstig kan zijn en kan leiden tot een hart- en/of ademhalingsstilstand. Het is niet duidelijk of hart- of ademhalingscollaps kan worden vermeden door aanpassing van de dosering.

Vanwege de mogelijk additieve effecten is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge, hypotensieve effecten of die de ademhaling kunnen onderdrukken.

Vanwege de anti- $\alpha$ -adrenerge eigenschappen kan clozapine het bloeddrukverhogend effect van norepinefrine of andere middelen met voornamelijk  $\alpha$ -adrenerge werking verlagen en het drukverhogend effect van epinefrine omkeren.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van sommige cytochroom P450 isozymen remmen, kunnen de concentraties van clozapine verhogen; het kan dan nodig zijn om de

<b>Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten</b>	<b>RVG 26334, 26335 en 26336</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1112	Pag. 11 van 21

clozapinedosis te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Dit is belangrijker voor CYP 1A2 inhibitoren zoals cafeïne (zie verder) en de selectieve serotonine heropnameremmers fluvoxamine en (meer controversieel) paroxetine.

Uit klinische studies is gebleken, dat de plasmaconcentratie van clozapine toeneemt bij gelijktijdig gebruik van fluoxetine met ongeveer 60%. Sommige van de andere serotonine heropnameremmers zoals sertraline zijn CYP2D6 inhibitoren en, als gevolg zijn majeure farmacokinetische interacties met clozapine minder waarschijnlijk

Eveneens zijn farmacokinetische interacties met CYP3A4 inhibitoren zoals azol antimycotica, cimetidine, erythromycine en protease inhibitoren onwaarschijnlijk, hoewel er enkele werden gerapporteerd. Omdat de plasmaconcentratie van clozapine wordt verhoogd door cafeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een 5-daagse cafeïne-vrije periode, kunnen wijzigingen in de clozapine dosering nodig zijn als de gewoonte van het cafeïne drinken verandert. In geval van abrupt stoppen met roken kan de plasmaconcentratie van clozapine toenemen, hetgeen kan leiden tot een toename in bijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450 enzymen kunnen induceren, kunnen de plasmaconcentraties van clozapine verlagen, hetgeen leidt tot een verminderde effectiviteit. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van cytochroom P450 enzymen kunnen induceren en met gemelde interacties met clozapine zijn bijvoorbeeld carbamazepine (mag niet samen met clozapine worden gebruikt door het myelosuppressief potentieel), fenytoïne en rifampicine.

#### Andere

Gelijktijdige toediening van lithium of andere CNS-actieve stoffen kunnen het risico op het ontwikkelen van een maligne neuroleptica syndroom (MNS) verhogen.


Zeldzame maar ernstige meldingen van toevallen, waaronder optreden van toevallen bij niet-epileptische patiënten, en geïsoleerde gevallen van delirium wanneer clozapine tegelijk met valproïnezuur werd toegediend zijn gemeld. Deze effecten zijn mogelijk een gevolg van een farmacodynamische interactie, het mechanisme daarvan is nog niet opgehelderd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen die cytochroom P450 isozymen remmen of induceren. Met tricyclische antidepressiva, fenothiazines en type I<sub>c</sub> anti-arritmica, waarvan bekend is dat ze aan cytochroom P450 2D6 binden zijn tot dusver geen klinisch relevante interacties waargenomen.

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QT-interval verlengen geven een verhoogd risico op deze bijwerking.


Geneesmiddelen die de elektrolytenbalans in het lichaam verstoren dienen met voorzichtigheid te worden gecombineerd met clozapine.

Een overzicht van geneesmiddelinteracties, geacht de meest belangrijke met clozapine te zijn, zijn weergegeven in tabel 1 hieronder (dit is geen volledige lijst).

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	 <small>creating value in pharmaceuticals</small>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 12 van 21

**Tabel 1: Meest gebruikelijke geneesmiddelinteracties met clozapine**

Geneesmiddel	Interacties	Opmerkingen
Geneesmiddelen die beenmergfunctie onderdrukken (b.v. carbamazepine, chloramfenicol, sulfonamides (b.v. co-trimoxazol), pyrazolon analgetica (b.v. fenybutazon), penicillamine, cytotoxica en langwerkende depot injecties van antipsychotica)	Geven een interactie met verhoging van risico en/of ernst van beenmergonderdrukking	Clozapine <b>mag niet gebruikt</b> worden tegelijkertijd met andere agentia waarvan bekend is dat ze de beenmergfunctie onderdrukken (zie Rubriek 4.3 contra-indicaties)
Benzodiazepines	Gelijktijdig gebruik kan het risico op circulatoire collaps verhogen, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand.	Hoewel het vóórkomen zeldzaam is, is voorzichtigheid aangeraden wanneer deze geneesmiddelen samen worden gebruikt. Rapporten suggereren dat ademhalingsdepressie en collaps meer waarschijnlijk zullen optreden bij de start van deze combinatie of wanneer clozapine wordt toegevoegd aan een reeds ingesteld benzodiazepine regime.
Anti-cholinergica	Clozapine versterkt de werking van deze geneesmiddelen door een additieve anticholinerge werking.	Patiënten observeren voor anticholinerge bijwerkingen b.v. constipatie, voornamelijk wanneer gebruikt voor hulp bij hypersalivatie controle.
Antihypertensiva	Clozapine kan de hypotensieve effecten van deze geneesmiddelen versterken vanwege de sympathomimetische antagonistische werking.	Voorzichtigheid is geboden indien clozapine tegelijkertijd met antihypertensiva wordt gebruikt. Patiënten moeten gewezen worden op de risico's van hypotensie, voornamelijk tijdens de periode van initiële dosis titratie.
Alcohol, MAOIen, CZS depressiva, waaronder narcotica en benzodiazepines	Toegenomen centrale effecten. Additieve CZS depressie en cognitieve en motorische prestatie interferentie wanneer gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen	Voorzichtigheid is geboden indien clozapine tegelijkertijd met andere CZS actieve agentia wordt gebruikt. Adviseer patiënten over de mogelijke additieve sedatieve effecten en waarschuw hen niet te rijden of machines te gebruiken.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112      Pag. 13 van 21

Sterk eiwit gebonden geneesmiddelen (b.v. warfarine en digoxine)	Clozapine kan een verhoging in de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen veroorzaken als gevolg van hun verdringing van de plasma-eiwitten	Patiënten moeten gecontroleerd worden op het optreden van bijwerkingen verbonden met deze geneesmiddelen, en indien nodig, dienen de doses van de eiwit gebonden geneesmiddelen te worden aangepast.
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een clozapine regime kan een verlaging van de clozapine plasma concentraties veroorzaken	Indien fenytoïne moet worden gebruikt, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op verslechtering of een heroptreden van psychotische symptomen
Lithium	Gelijktijdig gebruik kan het risico op de ontwikkeling van het maligne neuroleptica syndroom (MNS) verhogen.	Observeer voor tekenen en symptomen van MNS.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Clozapine Actavis), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Voor clozapine zijn er slechts beperkte klinische gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap. Dierstudies geven geen indicatie van directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie 5.3). Terughoudendheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.


##### Borstvoeding

Dierproeven suggereren dat clozapine wordt uitgescheiden in moedermelk en een effect heeft bij het zogende kind; daarom moeten moeders die clozapine gebruiken geen borstvoeding geven.

##### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Een terugkeer van een normale menstruatie kan optreden als gevolg van de omschakeling van andere antipsychotica naar clozapine. Adequate contraceptieve maatregelen moeten daarom worden genomen door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112      Pag. 14 van 21

Vanwege de mogelijkheid van clozapine om sedatie te veroorzaken en om de convulsiedrempel te verlagen, moeten activiteiten zoals rijden of bedienen van machines worden vermeden, met name tijdens de eerste weken van de behandeling.

#### 4.8 Bijwerkingen

Voor het grootste deel is het bijwerkingenprofiel van clozapine te voorspellen uit zijn farmacologische eigenschappen. Een belangrijke uitzondering is de neiging om agranulocytose te veroorzaken (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Vanwege dit risico is het gebruik ervan beperkt tot therapie-resistente schizofrenie en psychose die optreedt tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaard behandeling heeft gefaald. Terwijl bloedcontrole een essentieel onderdeel is van de zorg voor patiënten die clozapine krijgen, moet de arts zich bewust zijn van andere zeldzame maar ernstige bijwerkingen die alleen kunnen worden gediagnosticeerd in een vroeg stadium door zorgvuldige observatie en door vragen te stellen aan de patiënt, teneinde morbiditeit en mortaliteit te voorkomen.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Ontwikkeling van granulocytopenie en agranulocytose is een risico dat inherent is aan behandeling met clozapine. Hoewel agranulocytose in het algemeen reversibel is na stopzetten van de behandeling, kan het leiden tot sepsis met mogelijk een fatale afloop. Omdat onmiddellijk stopzetten van het geneesmiddel nodig is ter voorkoming van ontwikkeling van een levensbedreigende agranulocytose, is controle van het leucocyten aantal verplicht (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). In tabel 2 wordt de geschatte incidentie van agranulocytose voor elke clozapine behandeling periode samengevat.

Tabel 2: Geschatte incidentie van agranulocytose<sup>1</sup>

Behandelingsperiode	Incidentie van agranulocytose per 100.000 persoonsweken <sup>2</sup> van observatie
Week 0-18	32,0
Week 19-52	2,3
Week 53 en langer	1,8


<sup>1</sup> Uit het 'UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime' ervaringsregister tussen 1989 en 2001.

<sup>2</sup> Persoon-tijd is de som van individuele tijdseenheden waarin de patiënten in het register zijn blootgesteld aan clozapine voordat ze agranulocytose kregen. Als voorbeeld: 100.000 persoonsweken kunnen worden waargenomen bij 1000 patiënten die 100 weken in het register waren (100\*1000=100.000), of bij 200 patiënten die 500 weken (200\*500 = 100.000) in het register waren voordat ze agranulocytose kregen.

De cumulatieve incidentie van agranulocytose in het 'UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime' ervaringsregister (0 -11,6 jaar tussen 1989 en 2001) is 0,78%. De meerderheid van de gevallen (ongeveer 70%) treedt op binnen de eerste 18 weken van de behandeling.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Gestoorde glucosetolerantie en/of ontwikkeling of exacerbaties van diabetes mellitus werd zelden gerapporteerd tijdens behandeling met clozapine.

<b>Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten</b>	<b>RVG 26334, 26335 en 26336</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken</b>	Rev.nr. 1112	Pag. 15 van 21

Bij patiënten op clozapine behandeling zonder voorgeschiedenis van hyperglykemie is in zeer zeldzame gevallen ernstige hyperglykemie gemeld, soms met ketoacidose/hyperosmolair coma tot gevolg. Glucosespiegels normaliseerden bij de meeste patiënten na stopzetten van clozapine en in een aantal gevallen trad hyperglykemie weer op wanneer de behandeling weer werd ingesteld. Hoewel de meeste patiënten risicofactoren hadden voor niet-insuline afhankelijke diabetes mellitus, is hyperglykemie ook gedocumenteerd bij patiënten zonder bekende risicofactoren (zie rubriek 4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### Zenuwstelselaandoeningen

De zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zijn waargenomen zijn slaperigheid/sedatie en duizeligheid.

Clozapine kan EEG veranderingen veroorzaken, waaronder spike en wave complexen. Het verlaagt de convulsiedrempel op een dosisafhankelijke manier en kan myoclonieën of gegeneraliseerde aanvallen induceren. Deze symptomen treden waarschijnlijk eerder op bij snelle dosisverhogingen en bij patiënten met pre-existente epilepsie. In deze gevallen moet de dosering worden verlaagd en zo nodig anti-convulsieve behandeling worden gestart. Carbamazepine moet worden vermeden vanwege het risico op beenmergdepressie, en met andere anti-convulsieve geneesmiddelen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie. In zeldzame gevallen kan een delirium optreden bij patiënten die worden behandeld met clozapine.

Zeer zelden is tardieve dyskinesie gemeld bij patiënten op clozapine die zijn behandeld met andere antipsychotica. Patiënten bij wie tardieve dyskinesie optrad met andere antipsychotica verbeterden op clozapine.


#### Hartaandoeningen

Tachycardie en posturale hypotensie, met of zonder syncope kunnen optreden, met name in de eerste weken van de behandeling. De prevalentie en ernst van hypotensie worden beïnvloed door de snelheid en mate van dosistitratie. Circulatoire collaps als gevolg van ernstige hypotensie, met name gerelateerd aan agressieve titratie van het geneesmiddel, met de mogelijk ernstige gevolgen van een hart- of ademhalingsstilstand is gemeld met clozapine.

Een minderheid van de patiënten die worden behandeld met clozapine ondervinden ECG veranderingen die gelijk zijn aan die gezien met andere antipsychotica, waaronder onderdrukking van het S-T segment en vervlaking of inversie van T golven, die normaliseren na stopzetten van clozapine. De klinische significantie van deze veranderingen is niet duidelijk. Dergelijke afwijkingen zijn echter waargenomen bij patiënten met myocarditis, waar derhalve rekening mee gehouden moet worden. Zeer zelden is ook QT-verlenging waargenomen.

Zelden zijn waargenomen ventriculaire aritmieën, ventrikelfibrilleren en ventriculaire tachycardie. Zeer zelden zijn plotselinge onverklaarbare dood, hartstilstand en torsades de pointes gezien.

Geïsoleerde gevallen van hartaritmieën, pericarditis/pericardiale effusie en myocarditis zijn gemeld, enkele met een dodelijke afloop. De meerderheid van de gevallen van myocarditis traden op binnen de eerste 2 maanden na starten van de behandeling met clozapine. In het algemeen trad cardiomyopathie

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 16 van 21

later op in de behandeling.

Eosinofilie is gemeld samen met enkele gevallen van myocarditis (ongeveer 14%) en pericarditis/pericardiale effusie. Het is echter niet bekend of eosinofilie carditis betrouwbaar kan voorspellen.

Tekenen en symptomen van myocarditis of cardiomyopathie omvatten aanhoudende tachycardie bij rust, palpitations, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (b.v. onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die een myocardinfarct voorwenden. Andere symptomen die aanwezig kunnen zijn in aanvulling op de bovengenoemde zijn griepachtige symptomen. Plotseling, onverklaarbaar overlijden kan optreden bij psychiatrische patiënten die conventionele anti-psychotische medicatie krijgen, maar ook bij onbehandelde psychiatrische patiënten. Zulke sterfgevallen zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die clozapine krijgen.

#### Bloedvataandoeningen

Zeldzame gevallen van veneuze trombo-embolie zijn gemeld.

#### Ademhalingsstelselaandoeningen

Zeer zelden is ademhalingsdepressie of -stilstand, met of zonder circulatoire collaps, voorgekomen (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Constipatie en hypersalivatie zijn zeer vaak waargenomen, misselijkheid en braken vaak. Zeer zelden kan ileus voorkomen (zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Zelden kan clozapine behandeling geassocieerd worden met dysfagie. Aspiratie van ingenomen voedsel kan optreden bij patiënten met dysfagie of als gevolg van acute overdosering.

#### Lever- en galaandoeningen

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van de leverenzymen en zelden hepatitis en cholestatische icterus kunnen optreden. Zeer zelden is fulminante levernecrose gemeld. Als icterus zich ontwikkelt moet clozapine worden stopgezet (zie rubriek 4.4. Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). In zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld.

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Geïsoleerde gevallen van acute interstitiële nefritis zijn gemeld in associatie met clozapine behandeling.


#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zeldzame rapporten van priapisme zijn gemeld.

#### Algemene aandoeningen

Gevalen van maligne neuroleptica syndroom (MNS) zijn gemeld bij patiënten die clozapine zowel als monotherapie of in combinatie met lithium of andere CNS-actieve stoffen, krijgen.

Onderstaande tabel (Tabel 3) vat de bijwerkingen samen die zijn verzameld uit spontane meldingen en


Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	 <small>creating value in pharmaceuticals</small>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112      Pag. 17 van 21

tijdens klinische studies.

**Tabel 3: frequentie schatting van bijwerkingen die optreden bij behandeling, verzameld van spontane meldingen en meldingen uit klinisch onderzoek**

Bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie, volgens de volgende afspraak: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), waaronder geïsoleerde gevallen.

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> <i>Vaak</i> <i>Soms</i> <i>Zeer zelden</i>	Leukopenie / verminderd leucocytenaantal / neutropenie, eosinofilie, leukocytose Agranulocytose Thrombocytopenie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> <i>Vaak</i> <i>Zelden</i>  <i>Zeer zelden</i>	Gewichtstoename Gestoorde glucosetolerantie en diabetes mellitus. Ketoacidose, hyperosmolair coma, ernstige hyperglykemie en hypertriglyceridemie
<b>Psychische stoornissen</b> <i>Zelden</i>	Rusteloosheid, agitatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i>  <i>Zelden</i> <i>Zeer zelden</i>	Slaperigheid/sedatie, duizeligheid Wazig zien, hoofdpijn, tremor, stijfheid, akathisie, extrapiramidale symptomen, toevallen/convulsies/myoclonieën Verwardheid, delirium Tardieve dyskinesie
<b>Hartaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i> <i>Zelden</i>  <i>Zeer zelden</i>	Tachycardie ECG veranderingen Circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis/pericardiale effusie Cardiomyopathie, hartstilstand
<b>Bloedvataandoeningen</b> <i>Vaak</i> <i>Zelden</i>	Hypertensie, posturale hypotensie, syncope Veneuze trombo-embolie
<b>Ademhalingsstelselaandoeningen</b> <i>Zelden</i> <i>Zeer zelden</i>	Aspiratie van ingenomen voedsel Ademhalingsdepressie/stilstand
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i>	Constipatie, hypersalivatie Misselijkheid, braken, anorexie, droge mond

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	 <small>creating value in pharmaceuticals</small>
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112      Pag. 18 van 21

<i>Zelden</i> <i>Zeer zelden</i>	Dysfagie Vergroting van de parotis, darmobstructie/ paralytische ileus/faecale impactie
<b>Lever- en galaandoeningen</b> <i>Vaak</i> <i>Zelden</i> <i>Zeer zelden</i>	Verhoogde leverenzymen Hepatitis, cholestatische icterus, pancreatitis Fulminante levernecrose
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> <i>Zeer zelden</i>	Huidreacties
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> <i>Vaak</i> <i>Zeer zelden</i>	Urine incontinentie, urine retentie Interstitiële nefritis
<b>Voortplantingsstelselaandoeningen</b> <i>Zeer zelden</i>	Priapisme
<b>Algemene aandoeningen</b> <i>Vaak</i>  <i>Soms</i> <i>Zelden</i>	Vermoeidheid, koorts, benigne hyperthermie, stoornis in zweet/temperatuur regulatie Maligne neuroleptica syndroom Plotseling onverklaarbaar overlijden
<b>Zwangerschap perinatale periode en puerperium</b> <i>Niet bekend</i>	Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Onderzoeken</b> <i>Zelden</i>	Verhoogd CPK

#### 4.9 Overdosering


In gevallen van acute, al dan niet opzettelijke, overdosering met clozapine, met beschikbare informatie over de afloop, is de mortaliteit tot op heden ongeveer 12%. De meeste gevallen met dodelijke afloop zijn geassocieerd met hartfalen of pneumonie als gevolg van aspiratie en traden op bij doseringen boven 2000 mg. Er zijn meldingen van patiënten die herstelden van een overdosering met meer dan 10.000 mg. Echter, bij een klein aantal volwassenen, voornamelijk degenen die niet eerder waren blootgesteld aan clozapine, heeft de inname van doseringen van 400 mg geleid tot levensbedreigende comateuze toestanden en, in een geval, tot de dood. Bij jonge kinderen heeft de inname van 50 tot 200 mg geleid tot sterke sedatie of coma zonder dodelijk gevolg.

#### Tekenen en symptomen

Slaperigheid, lethargie, areflexie, coma, verwardheid, hallucinaties, agitatie, delirium, extrapiramidale symptomen, hyperreflexie, convulsies, hypersalivatie, mydriasis, wazig zien, thermolabiliteit, hypotensie, collaps, tachycardie, hartaritmieën, aspiratie pneumonie, dyspnoe, ademhalingsdepressie of -falen.

#### Behandeling

Maagspoelen en/of toediening van geactiveerde kool binnen de eerste 6 uur na inname van het geneesmiddel. Het is niet waarschijnlijk dat peritoneale dialyse en haemodialyse effectief zijn. Symptomatische behandeling onder continue hartbewaking, bewaking van de ademhaling, controle van

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 19 van 21

elektrolyten en zuur-base balans. Het gebruik van epinefrine moet worden vermeden bij de behandeling van hypotensie vanwege de mogelijkheid van een ‘omgekeerd epinefrine’ effect.

Nauwgezet medisch toezicht is noodzakelijk gedurende tenminste 5 dagen vanwege de mogelijkheid van vertraagde reacties.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antipsychotica (ATC code N05A H02)

Van clozapine is aangetoond dat het een antipsychoticum is dat verschilt van klassieke antipsychotica.

In farmacologische experimenten induceert het bestanddeel geen katalepsie of inhijbeert het niet door apomorfine- of amfetamine-geïnduceerd stereotype gedrag. Het heeft slechts een zwak dopaminereceptor-blokkerend effect op D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> en D<sub>5</sub> receptoren, maar een sterk effect op de D<sub>4</sub> receptor. Daarnaast heeft het sterk anti-alfa-adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en waakzaamheidremmende effecten. Het heeft ook antiserotoninerge eigenschappen.


Klinisch geeft clozapine een snel intredende en uitgesproken sedatie en oefent anti-psychotische effecten uit bij schizofrene patiënten die resistent zijn voor behandeling met andere geneesmiddelen. In zulke gevallen is, voornamelijk in korte termijn studies, aangetoond dat clozapine effectief is in het verbeteren van zowel positieve als negatieve schizofrene symptomen. In een open klinische studie, uitgevoerd bij 319 therapie-resistente patiënten, behandeld gedurende 12 maanden, werd een klinisch relevante verbetering waargenomen bij 37% van de patiënten binnen de eerste week van behandeling en bij een bijkomende 44% aan het einde van de 12 maanden. De verbetering was gedefinieerd als ongeveer 20% reductie van de basislijn in de Brief Psychiatric Rating Scale Score. Daarnaast is verbetering in sommige aspecten van cognitieve dysfunctie beschreven.

In vergelijking met klassieke antipsychotica veroorzaakt clozapine minder ernstige extrapiramidale reacties zoals acute dystonie, parkinson-achtige bijwerkingen en akathisie. In tegenstelling tot klassieke antipsychotica veroorzaakt clozapine weinig of geen prolactine verhoging, zodat bijwerkingen zoals gynecomastie, amenorroe, galactorroe en impotentie vermeden worden.

Mogelijk ernstige bijwerkingen van clozapine therapie zijn granulocytopenie en agranulocytose met een geschatte incidentie van 3% respectievelijk 0.7%. In het kader van dit risico moet het gebruik van clozapine worden beperkt tot patiënten die therapie-resistent zijn of patiënten met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1 Therapeutische indicaties) en bij wie regelmatig bloedonderzoek kan worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en 4.8 Bijwerkingen).

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie van oraal toegediend clozapine bedraagt 90 tot 95%; absorptiesnelheid en mate van absorptie worden niet beïnvloed door voedsel.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1112      Pag. 20 van 21

Clozapine ondergaat een gematigd first-pass metabolisme, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid 50 tot 60% bedraagt. Wanneer het tweemaal per dag wordt gegeven onder steady state condities, treden maximale bloedspiegels op na gemiddeld 2,1 uur (interval: 0,4 tot 4,2 uur), en het verdelingsvolume is 1,6 l/kg. Clozapine wordt voor ongeveer 95% gebonden aan plasma eiwitten. De eliminatie is bifasisch, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 12 uur (interval: 6 tot 26 uur). Na een éénmalige dosis van 75 mg bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 7,9 uur; het nam toe tot 14,2 uur wanneer steady-state condities werden bereikt door toediening van dagdoseringen van 75 mg gedurende tenminste 7 dagen. Dosisverhogingen van 37,5 mg tot 75 mg en 150 mg tweemaal daags resulteerden bij steady state in lineaire dosis-proportionele toenames in de oppervlakte onder de plasma concentratie/tijdscurve (AUC), en in de maximum en minimum plasmaconcentraties.

Clozapine wordt bijna volledig gemetaboliseerd vóór excretie. Van de belangrijkste metabolieten blijkt alleen de demethyl metaboliet actief te zijn. De farmacologische werking ervan lijkt op die van clozapine, maar is aanzienlijk zwakker en van korte duur. In de urine en faeces zijn slechts sporen van onveranderd geneesmiddel gevonden. Ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine gevonden en 30% in de faeces.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen bijzonder gevaar voor de mens zien op basis van conventionele studies met betrekking tot veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel (voor reproductieve toxiciteit, zie rubriek 4.6).

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, magnesiumstearaat, talk, maïszetmeel, voorverstijfseld zetmeel, povidon en siliciumdioxide.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.


### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 30°C.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Clozapine tabletten zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium doordrukstrips met 10 tabletten. De doordrukstrips zijn verpakt per 3, 6, 9 of 30 stuks in lithografisch bedrukte kartonnen doosjes met een patiëntenbuisluiters. Clozapine tabletten zijn ook verkrijgbaar in lithografisch bedrukte kartonnen doosjes met 50 tabletten in EAV strip (PVC/PVDC/aluminium).

Tevens zijn Clozapine tabletten verkrijgbaar in HDPE tablettencontainers met 50, 100, 250, 500, 1000, 1500 en 2500 tabletten.

Clozapine Actavis 25, 50 en 100 mg, tabletten	RVG 26334, 26335 en 26336	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1112	Pag. 21 van 21

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale voorzorgen.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actavis B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clozapine Actavis 25 mg, tabletten	RVG 26334
Clozapine Actavis 50 mg, tabletten	RVG 26335
Clozapine Actavis 100 mg, tabletten	RVG 26336

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

26 Februari 2001

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.6 en 4.8: 23 december 2011.