

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clozapine 25 mg, tabletten  
Clozapine 50 mg, tabletten  
Clozapine 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 een antipsychoticum, of met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1)
- die een initieel normaal leukocytenpatroon hebben (aantal witte bloedcellen  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en een absoluut neutrofielenaantal (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )), en
- bij wie regelmatig het leukocytenaantal en het ANC kunnen worden bepaald als volgt: wekelijks tijdens de eerste 18 weken van de behandeling, en daarna ten minste iedere 4 weken gedurende de behandeling. Controle moet doorgaan gedurende de behandeling en tot 4 weken na volledig stopzetten van Clozapine.

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen. Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine krijgt, eraan worden herinnerd onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts, als een infectie van welke aard dan ook zich begint te ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of keelpijn, 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 gaat gepaard met een verhoogd risico op myocarditis die in zeldzame gevallen fataal was. Het verhoogd risico op myocarditis is het grootste in de eerste 2 maanden van de behandeling. Fatale gevallen van cardiomyopathie zijn ook gemeld, doch zelden.

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

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.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Clozapine 25 mg:*

Een tablet bevat 25 mg clozapine.

*Clozapine 50 mg:*

Een tablet bevat 50 mg clozapine.

*Clozapine 100 mg:*

Een tablet bevat 100 mg clozapine.

Hulpstoffen:

*Clozapine 25 mg:*

35,2 mg lactose per tablet.

*Clozapine 50 mg:*

70,4 mg lactose per tablet.

*Clozapine 100 mg:*

140,8 mg lactose per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Tablet

*Clozapine 25 mg:*

Ronde, lichtgele tabletten met een breukstreep aan 1 kant.

De tabletten kunnen gedeeld worden in twee gelijke helften.

Inscriptie: C25.

*Clozapine 50 mg:*

Ronde, lichtgele tabletten met een breukstreep aan 1 kant.

De tabletten kunnen gedeeld worden in twee gelijke helften.

Inscriptie: C50.

*Clozapine 100 mg:*

Rond, lichtgele tabletten (snap-tab) met een klaverbladmotief aan beide kanten.

De tabletten kunnen gedeeld worden in 4 gelijke delen.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Clozapine is geïndiceerd bij therapieresistente schizofrene patiënten en bij schizofrene patiënten die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen vertonen op andere antipsychotica, waaronder atypische antipsychotica.

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 standaardtherapie heeft gefaald.

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De dosering moet individueel worden aangepast. Voor iedere patiënt moet de laagste effectieve dosering gebruikt worden.

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

Dosisaanpassing is geïndiceerd bij patiënten die tevens geneesmiddelen krijgen die farmacodynamische en farmacokinetische interacties met clozapine aangaan, zoals benzodiazepines of selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

De volgende doseringen worden aanbevolen:

#### **Therapieresistente schizofrene patiënten**

##### *Start van de behandeling*

Eén of twee maal 12,5 mg op de eerste dag, gevolgd door één- of tweemaal 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 twee maal per week of, bij voorkeur, één maal per week.

##### *Gebruik door ouderen*

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

##### *Gebruik door kinderen en adolescenten*

Clozapine wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar, omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid en effectiviteit. Het mag daarom niet worden gebruikt bij deze groep totdat aanvullende gegevens beschikbaar zijn.

##### *Therapeutisch dosisbereik*

Bij de meeste patiënten kan een antipsychotisch 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 bij het slapengaan. Voor onderhoudsdosis, zie hieronder.

##### *Maximale dosis*

Om een volledig therapeutisch effect te krijgen heeft een klein aantal patiënten mogelijk een hogere dosering nodig, waarbij voorzichtig verhogingen (dat wil zeggen 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. De behandeling moet worden voortgezet gedurende ten minste 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, moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd op het optreden van ontwenningssverschijnselen (zie rubriek 4.4).

#### *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 twee maal 12,5 mg op de eerste dag. Als deze dosis goed verdragen wordt, is het mogelijk om de dosis sneller te titreren naar het therapeutische niveau 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), maar die met succes werd getitreerd naar een therapeutische dosis, moet hertitreren met extreme voorzichtigheid gebeuren.

#### *Overschakeling van een andere antipsychotische 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 antipsychotische 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 standaardtherapie heeft gefaald**

De startdosis mag niet hoger zijn dan 12,5 mg/dag, '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 eenmalige dosis 's avonds.

De gemiddelde effectieve dosis bedraagt meestal 25 tot 37,5 mg/dag. In het geval dat behandeling met een dosis van 50 mg gedurende ten minste 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 in uitzonderlijke gevallen worden overschreden 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 ten minste 2 weken, is een verhoging van de anti-Parkinsonmedicatie 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).

Beëindigen van de behandeling: Een geleidelijke dosisvermindering in stappen van 12,5 mg over een periode van ten minste één week (bij voorkeur twee) wordt aanbevolen.

De behandeling moet onmiddellijk worden stopgezet in het geval van neutropenie of agranulocytose (zie rubriek 4.4 ). In dit geval is zorgvuldige psychiatrische controle van de patiënt van belang aangezien symptomen snel kunnen terugkeren.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één 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 (bijvoorbeeld myocarditis).
- Actieve leverziekte gepaard gaande met misselijkheid, anorexie of geelzucht; progressieve leverziekte, leverfalen.
- Paralytische ileus.
- Clozapine behandeling mag niet worden gestart als de patiënt wordt behandeld met stoffen 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 sterftcijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen, zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van de controle van leukocytenaantal 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 en:

- die in het begin normale leukocytenwaarden hebben (leukocytenaantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) en ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )), en
- bij wie regelmatig bepaling van het leukocytenaantal en ANC kan worden uitgevoerd, wekelijks in de eerste 18 weken en vervolgens ten minste eens in de 4 weken. De 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 met betrekking tot het hart bij lichamelijk onderzoek moeten worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken, die een ECG kunnen omvatten, en de patiënt mag alleen behandeld

worden indien de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.3). De behandelend 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 ervan noodzakelijk was. Recepten mogen niet worden afgegeven voor periodes die langer zijn dan de tijd tussen twee bloedbeeldbepalingen.

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

Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine krijgt, eraan worden herinnerd 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 keelpijn 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 dat één of meerdere van deze symptomen optreden. Voorschrijvende artsen wordt aangeraden om van alle patiënten de resultaten van het bloedonderzoek bij te houden en om alle noodzakelijke stappen te ondernemen 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 leukocytenaantal vanwege benigne etnische neutropenie; Clozapine kan slechts worden gestart met goedkeuring van een hematoloog.

#### *Controle van leukocytenaantal en absolute neutrofielenaantal*

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

De controle moet voortgezet worden tijdens de behandeling en gedurende 4 weken na geheel stopzetten van Clozapine of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie "Laag leukocytenaantal/ANC" hieronder). Bij elk bezoek moet de patiënt eraan herinnerd worden onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als enige infectie, koorts, keelpijn of andere griepachtige verschijnselen zich openbaren. Leukocytenaantal en differentiatie moeten onmiddellijk worden bepaald als een symptoom of teken van infectie optreedt.

#### *Laag leukocytenaantal/ANC*

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

Onmiddellijk stopzetten van de Clozapine behandeling is verplicht als het leukocytenaantal 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. Leukocytenaantal en differentiatie 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.

Tabel 1

<b>Aantal bloedcellen</b>		<b>Vereiste actie</b>
Leukocytenaantal/ $\text{mm}^3$ (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, twee maal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Clozapine behandeling onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat de hematologische abnormaliteit is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

**Als Clozapine is stopgezet en er treedt een verdere daling op van het leukocytenaantal 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 om hematologische redenen*

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

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

*Stopzetten van de behandeling om andere redenen*

Bij patiënten die Clozapine langer dan 18 weken hebben gekregen en bij wie de behandeling meer dan 3 dagen maar minder dan 4 weken onderbroken is geweest, moeten het leukocytenaantal en ANC nog eens 6 weken lang wekelijks worden gecontroleerd. 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).

#### *Andere voorzorgsmaatregelen*

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

In het geval van **eosinofilie** wordt stopzetten van Clozapine aanbevolen als het eosinofielen aantal stijgt boven  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ); de behandeling mag pas opnieuw worden gestart nadat het eosinofielen aantal is gedaald onder  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

In het geval van **trombocytopenie** wordt aanbevolen om de Clozapine behandeling te stoppen als het trombocytenaantal daalt onder  $50.000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ).

**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 psychotroop geneesmiddel (zie rubriek 4.5) 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 starten met Clozapine behandeling, streng medisch toezicht nodig. Controle van de bloeddruk in staande en liggende houding 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 gepaard gaat 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 samenhang met het gebruik van clozapine. Onder deze meldingen waren eveneens fatale gevallen. Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die in rust aanhoudende tachycardie 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 (bijvoorbeeld onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die lijken op die van een myocardinfarct. 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.

Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie moeten zorgvuldig worden geobserveerd tijdens de behandeling met Clozapine aangezien dosisgerelateerde convulsies zijn gemeld. In

zulke gevallen moet de dosering worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en indien nodig moet behandeling met een anticonvulsivum worden gestart.

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 zich symptomen van mogelijke **leverdisfunctie**, zoals misselijkheid, braken en/of anorexie, ontwikkelen tijdens Clozapine behandeling. Als de verhoging van de waarden klinisch relevant is (meer dan 3 maal de ULN) of als symptomen van geelzucht optreden, moet de behandeling met Clozapine worden stopgezet. De behandeling mag alleen worden hervat (zie "Herstarten van de behandeling" in rubriek 4.2) als de resultaten van de leverfunctietesten normaal zijn. In zulke gevallen moet de leverfunctie nauwkeurig worden gecontroleerd na herintroductie van Clozapine.

Clozapine heeft een anticholinerge werking, die bijwerkingen in het gehele lichaam kan veroorzaken. Zorgvuldige controle is aangewezen in de aanwezigheid van **prostaatvergroting** en **nauwe-kamerhoekglaucoom**. Waarschijnlijk is het toe te schrijven aan de anticholinerge eigenschappen dat clozapine gepaard gaat met verschillende gradaties van **remming van de darmperistaltiek**, variërend van **constipatie** tot **intestinale obstructie**, **fecale impactie** en **paralytische ileus** (zie rubriek 4.8). 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 anti-Parkinsonmiddelen), patiënten met een voorgeschiedenis van colonaandoeningen 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 goedaardig. Soms kan de koorts gepaard gaan met een toename of afname van het leukocytenaantal. 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 neurolepticasyndroom** (MNS) worden overwogen.

Verminderde glucosetolerantie en/of ontwikkeling of 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 een verbetering van de verminderde glucosetolerantie en trad het 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.

Aangezien Clozapine in verband kan worden gebracht met **trombo-embolie**, moet immobilisatie van de patiënt worden vermeden.

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 onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Geleidelijke beëindiging van de clozapinebehandeling wordt aangeraden aangezien acute ontwenningssverschijnselen zijn gemeld bij abrupt stopzetten van de behandeling. Als abrupt stopzetten noodzakelijk is (bijvoorbeeld wegens leukopenie), moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd op het opnieuw optreden van psychotische symptomen en symptomen die verband houden met cholinerge rebound, zoals overmatig zweten, hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree.

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies bij de dementiepopulatie met enkele atypische antipsychotica werd ongeveer een 3-voudige toename in cerebrovasculaire bijwerkingen waargenomen. Het mechanisme voor dit toegenomen risico is niet bekend. Een toegenomen risico met andere antipsychotica of bij andere patiëntenpopulaties kan niet worden uitgesloten. Clozapine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

Evenals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening of een familiegeschiedenis van QT-verlenging.

Evenals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden wanneer clozapine gelijktijdig wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QTc-interval verlengen.

#### *Gebruik door ouderen*

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

Orthostatische hypotensie kan optreden bij 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.

#### Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

Gegevens van twee grote observationele studies toonden aan dat ouderen met dementie, die behandeld worden met antipsychotica, een klein toegenomen risico hebben op overlijden in vergelijking met hen, die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens om een overtuigende schatting te maken van de precieze omvang van het risico en de oorzaak van het toegenomen risico is niet bekend.

Clozapine is niet goedgekeurd voor de behandeling van aan dementie gerelateerde gedragsstoornissen.

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

#### *Contra-indicatie van gelijktijdig gebruik*

Middelen waarvan bekend is dat ze in belangrijke mate de beenmergfunctie kunnen onderdrukken, mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Clozapine (zie rubriek 4.3).

Langwerkende depot antipsychotica (die een myelosuppressieve werking hebben) mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Clozapine, aangezien ze niet snel uit het lichaam verwijderd kunnen worden in situaties waar dat nodig kan zijn, bijvoorbeeld neutropenie (zie rubriek 4.3).

Alcohol mag niet gelijktijdig met Clozapine worden gebruikt vanwege een mogelijke versterking van de sedatie.

#### *Voorzorgen inclusief dosisaanpassing*

Clozapine kan de centrale effecten van CZS - depressiva zoals narcotica, antihistaminica en benzodiazepines versterken. Bijzondere aandacht is nodig wanneer Clozapine behandeling wordt 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 middelen met anticholinerge of hypotensieve effecten of die de ademhaling kunnen onderdrukken.

Vanwege de anti-alfa-adrenerge eigenschappen kan clozapine het bloeddrukverhogende effect van norepinefrine of andere middelen met voornamelijk alfa-adrenerge werking verlagen en het drukverhogende effect van epinefrine omkeren.

Gelijktijdig gebruik van middelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van sommige cytochroom P450 iso-enzymen remmen, kan de concentratie van clozapine verhogen; het kan dan nodig zijn om de clozapinedosis te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Dit is belangrijker voor CYP1A2-remmers zoals cafeïne (zie verder) en de selectieve serotonineheropnameremmer fluvoxamine. Sommige van de andere serotonineheropnameremmers zoals fluoxetine, paroxetine en in mindere mate sertraline zijn CYP2D6-remmers en daardoor zijn majeure farmacokinetische interacties met clozapine minder waarschijnlijk. Ook farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers zoals azol antimycotica, cimetidine, erytromycine en proteaseremmers zijn onwaarschijnlijk, hoewel er enkele zijn gerapporteerd. Omdat de plasmaconcentratie van clozapine wordt verhoogd door cafeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een 5-daagse cafeïnevrije periode, kunnen wijzigingen in de clozapinedosering nodig zijn als de gewoontes van het cafeïne drinken veranderen. In geval van abrupt stoppen met roken kan de plasmaconcentratie van clozapine toenemen, wat kan leiden tot een toename van de bijwerkingen.

Er zijn gevallen gerapporteerd van interactie tussen citalopram en clozapine; dit kan het risico vergroten op de bijwerkingen die gepaard gaan met clozapine. De aard van deze interactie is niet volledig opgehelderd.

Gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450 enzymen kunnen induceren, kan de plasmaconcentratie van clozapine verlagen, wat leidt tot een verminderde werkzaamheid. Middelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van cytochroom P450 enzymen kunnen induceren en waarmee interacties met clozapine zijn gemeld, zijn bijvoorbeeld carbamazepine (mag niet samen met clozapine worden gebruikt wegens het myelosuppressieve potentieel), fenytoïne en rifampicine. Bekende CYP1A2-induceerders zoals omeprazol kunnen leiden tot verlaagde clozapineconcentraties. De mogelijke vermindering van de werkzaamheid van clozapine moet in gedachten gehouden worden wanneer het wordt gebruikt in combinatie met deze middelen.

### Andere

Gelijktijdige toediening van lithium of andere CZS-actieve stoffen kan het risico op het ontwikkelen van een maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen.

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

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

Gelijktijdige toediening van andere QT-interval verlengende geneesmiddelen (bijvoorbeeld andere antipsychotica) en geneesmiddelen die de elektrolytenbalans kunnen verstoren (bijvoorbeeld diuretica) dient vermeden te worden.

Een overzicht van de meest belangrijk geachte geneesmiddelinteracties met clozapine wordt gegeven in tabel 1 hieronder. De lijst is niet volledig.

*Tabel 2: Meest voorkomende geneesmiddelinteracties met clozapine*

Geneesmiddel	Interacties	Opmerkingen
Geneesmiddelen die de beenmergfunctie onderdrukken (bijvoorbeeld carbamazepine, chlooramfenicol, sulfonamides (bijvoorbeeld co-trimoxazol), pyrazolon analgetica (bijvoorbeeld fenylbutazon), penicillamine, cytotoxica en langwerkende depot injecties van antipsychotica)	Geven een interactie met verhoging van risico op en/of ernst van beenmergonderdrukking	Clozapine <u>mag niet gebruikt worden</u> tegelijktijd met andere middelen waarvan bekend is dat ze de beenmergfunctie onderdrukken (zie rubriek 4.3)
Benzodiazepines	Gelijktijdig gebruik kan het risico op circulatoire collaps verhogen, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand	Hoewel het zelden voorkomt, wordt voorzichtigheid aangeraden wanneer deze middelen samen worden gebruikt. Rapporten suggereren dat ademhalingsdepressie en -collaps vaker optreden bij de start van deze combinatie of wanneer Clozapine wordt toegevoegd aan een reeds ingesteld benzodiazepineregime

Anticholinergica	Clozapine versterkt de werking van deze middelen door een additieve anticholinerge werking	Patiënten observeren op anticholinerge bijwerkingen, bijvoorbeeld constipatie, vooral bij gebruik bij hypersalivatiebeheersing
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 dosistitratie
Alcohol, MAOI's, CZS-depressiva, waaronder narcotica en benzodiazepines	Toegenomen centrale effecten. Additieve CZS-depressie en interferentie met cognitief en motorisch functioneren bij gebruik in combinatie met deze middelen	Voorzichtigheid is geboden indien clozapine tegelijkertijd met andere CZS-actieve middelen wordt gebruikt. Informeer patiënten over de mogelijke additieve sedatieve effecten en waarschuw hun niet auto te rijden of machines te gebruiken
Sterk eiwitgebonden middelen (bijvoorbeeld warfarine en digoxine)	Clozapine kan een verhoging in de plasmaconcentratie van deze middelen veroorzaken door verdringing van de plasma-eiwitten	Patiënten moeten gecontroleerd worden op het optreden van bijwerkingen verbonden met deze middelen, en indien nodig dient de dosering van het eiwitgebonden middel te worden aangepast
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een clozapineregime kan een verlaging van de clozapine plasmaconcentraties 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 neurolepticasyndroom (MNS) verhogen	Observeer op tekenen en symptomen van MNS
CYP1A2-inducerende geneesmiddelen (bijvoorbeeld omeprazol)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapineconcentratie verlagen	Een mogelijk verminderde werkzaamheid moet in gedachten gehouden worden
CYP1A2-inhiberende middelen (bijv. fluvoxamine, cafeïne, ciprofloxacine)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegel verhogen.	Een mogelijke toename van bijwerkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij beëindiging van gelijktijdig gebruik van

		CYP1A2-inhiberende geneesmiddelen, aangezien er een afname van de clozapinespiegel zal optreden.
--	--	--

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *Zwangerschap*

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

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

##### *Borstvoeding*

Dierproeven suggereren dat clozapine wordt uitgescheiden in moedermelk en een effect heeft bij het zogende kind; daarom mogen 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

Omdat Clozapine sedatie kan veroorzaken en de convulsiedrempel kan verlagen, dienen activiteiten zoals autorijden of bedienen van machines te 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). Vanwege dit risico is het gebruik van clozapine beperkt tot therapieresistente schizofrenie en psychose die optreedt tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaardbehandeling heeft gefaald. Bloedonderzoek is een essentieel onderdeel van de zorg voor patiënten die clozapine krijgen, maar de arts moet zich bewust zijn van andere zeldzame maar ernstige bijwerkingen die alleen in een vroeg stadium kunnen worden gediagnosticeerd 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 de behandeling nodig is ter voorkoming van ontwikkeling van een

levensbedreigende agranulocytose, is controle van het leukocytenaantal verplicht (zie rubriek 4.4). In tabel 2 wordt de geschatte incidentie van agranulocytose voor elke periode van de clozapinebehandeling samengevat.

Tabel 3: Geschatte incidentie van agranulocytose<sup>1</sup>

Behandelingsperiode	Incidentie van agranulocytose per 100.000 persoonsweken <sup>2</sup> 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" levenslange ervaringsregister tussen 1989 en 2001.

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

De cumulatieve incidentie van agranulocytose in het "UK Clozaril Patient Monitoring Service" levenslange 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

Een verminderde glucosetolerantie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes mellitus is zelden gerapporteerd tijdens behandeling met clozapine.

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

### 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 dosisafhankelijk en kan myoclonieën of gegeneraliseerde aanvallen induceren. Deze symptomen treden waarschijnlijk eerder op bij snelle dosisverhogingen en bij patiënten met pre-existerende epilepsie. In deze gevallen moet de dosering worden verlaagd en zo nodig anticonvulsieve behandeling worden gestart. Carbamazepine moet worden vermeden vanwege het risico op beenmergdepressie, en bij andere anticonvulsieve middelen 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 waren 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 in verband met agressieve titratie, met als mogelijk ernstige gevolg hart- of ademhalingsstilstand, is gemeld met clozapine.

Een minderheid van de patiënten die worden behandeld met clozapine, ondervindt ECG-veranderingen die lijken op die gezien bij andere antipsychotica, waaronder onderdrukking van het S-T segment en afvlakking of inversie van T golven, die normaliseren na stopzetten van clozapine. De klinische betekenis van deze veranderingen is niet duidelijk. Dergelijke afwijkingen zijn echter waargenomen bij patiënten met myocarditis, waar derhalve rekening mee gehouden moet worden.

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

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 zijn o.a. aanhoudende tachycardie in rust, palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijvoorbeeld onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die lijken op die van een myocardinfarct. Andere symptomen die naast de bovengenoemde aanwezig kunnen zijn, zijn griepachtige symptomen.

Plotseling, onverklaarbaar overlijden kan optreden bij psychiatrische patiënten die conventionele antipsychotische medicatie krijgen, maar ook bij onbehandelde psychiatrische patiënten. Zulke sterfgevallen zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die clozapine krijgen.

### **Bloedvataandoeningen**

Er zijn zeldzame gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld.

### **Ademhalingsstelselaandoeningen**

Zeer zelden is ademhalingsdepressie of -stilstand, met of zonder circulatoire collaps, voorgekomen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Gastro-intestinale hypomotiliteit dat gepaard gaat met bepaalde implicaties (zie Tabel 4) kan optreden.

Constipatie en hypersalivatie zijn zeer vaak waargenomen, misselijkheid en braken vaak. Zeer zelden kan ileus voorkomen (zie rubriek 4.4). Zelden kan clozapinebehandeling gepaard gaan 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 zich een icterus ontwikkelt, moet clozapine worden stopgezet (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld.

### Nieraandoeningen

Geïsoleerde gevallen van acute interstitiële nefritis zijn gemeld in samenhang met clozapinebehandeling.

### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zeldzame meldingen van priapisme zijn ontvangen.

### Algemene aandoeningen

Gevalen van maligne neurolepticasyndroom (MNS) zijn gemeld bij patiënten die clozapine als monotherapie of in combinatie met lithium of andere CZS-actieve stoffen kregen.

Acute ontweningsverschijnselen zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Onderstaande tabel (Tabel 4) vat de bijwerkingen samen die zijn verzameld uit spontane meldingen en tijdens klinische studies.

*Tabel 4: Schatting van de frequentie van bijwerkingen die optreden tijdens behandeling, verzameld uit spontane meldingen en tijdens klinisch onderzoek.*

Bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie, volgens de volgende afspraak: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens).

<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Vaak	Leukopenie/verminderd aantal leukocyten/neutropenie, eosinofilie, leukocytose
Soms	Agranulocytose
Zelden	Anemie
Zeer zelden	Trombocytopenie, trombocytemie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Gewichtstoename
Zelden	Verminderde glucosetolerantie en diabetes mellitus
Zeer zelden	Ketoacidose, hyperosmolair coma, ernstige hyperglykemie, hypertriglyceridemie,

	hypercholesterolemie
<b>Psychische stoornissen</b>	
Vaak	Dysartrie
Soms	Dysphemia
Zelden	Rusteloosheid, agitatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Slaperigheid/sedatie, duizeligheid
Vaak	Wazig zien, hoofdpijn, tremor, stijfheid, acathisie, extrapiramidale symptomen, toevallen/convulsies/myoclonieën
Zelden	Verwardheid, delirium
Zeer zelden	Tardieve dyskinesie, obsessieve compulsieve verschijnselen
<b>Hartaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Tachycardie
Vaak	ECG-veranderingen
Zelden	Circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis/pericardiale effusie
Zeer zelden	Cardiomyopathie, hartstilstand
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Hypertensie, posturale hypotensie, syncope
Zelden	Thrombo-embolie
Onbekend	veneuze trombo-embolie (waaronder longembolie en diep veneuze trombose)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden	Aspiratie van ingenomen voedsel, pneumonie en onderste luchtweginfectie, die fataal zou kunnen zijn
Zeer zelden	Ademhalingsdepressie/-stilstand
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Constipatie, hypersalivatie
Vaak	Misselijkheid, braken, anorexie, droge mond
Zelden	Dysfagie
Zeer zelden	Vergroting van de parotis,

Onbekend	darmobstructie/paralytische ileus/fecale impactie Diarree, ischemische colitis, (toxisch) megacolon, buikinfarct
<b>Lever- en galaandoeningen</b> Vaak	Verhoogde leverenzymen
Zelden	Hepatitis, cholestatische icterus, pancreatitis
Zeer zelden	Fulminante levernecrose
<b>Huid en onderhuidaandoeningen</b> Zeer zelden	Huidreacties
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Vaak	Urine-incontinentie, urineretentie
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b> Niet bekend	Neonataal ontrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> Zeer zelden	Priapisme
<b>Algemene aandoeningen</b> Vaak	Vermoeidheid, koorts, benigne hyperthermie, stoornis in zweten/temperatuurregulatie
Soms	Maligne neurolepticasyndroom
Zeer zelden	Plotseling onverklaarbaar overlijden
<b>Onderzoeken</b> Zelden	Verhoogd CPK

Zeer zeldzame voorvallen van ventriculaire tachycardie en QT-verlenging, die kunnen voorkomen in associatie met Torsades de Pointes, zijn waargenomen, hoewel er geen overtuigend causaal verband is met het gebruik van dit geneesmiddel.

#### 4.9 Overdosering

In gevallen van acute, al dan niet opzettelijke, overdosering met Clozapine waarbij informatie beschikbaar is over de afloop, is de mortaliteit tot op heden ongeveer 12%. De meeste gevallen met dodelijke afloop hingen samen 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 al geleid tot een levensbedreigende comateuze toestand en in één 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; aspiratiepneumonie, 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 elektrolyten en zuur-basenevenwicht. 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 ten minste 5 dagen vanwege de mogelijkheid van vertraagde reacties.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: Antipsychotica (diazepine, oxazepine and thiazepine).  
ATC-code: N05A H02

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

In farmacologische experimenten induceert clozapine geen katalepsie en remt het niet door apomorfine of amfetamine geïnduceerd stereotiep gedrag. Het heeft slechts een zwak dopaminereceptorblokkerend effect op D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- en D<sub>5</sub>-receptoren, maar een sterke effect op de D<sub>4</sub>-receptor. Daarnaast heeft het sterk anti- $\alpha$ -adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en waakzaamheidsremmende effecten. Het heeft ook antiserotonerge eigenschappen.

Klinisch geeft clozapine een snel intredende en uitgesproken sedatie en oefent het antipsychotische effecten uit bij schizofrene patiënten die resistent zijn voor behandeling met andere geneesmiddelen. In zulke gevallen is, voornamelijk in kortetermijnstudies, aangetoond dat clozapine effectief is in het verbeteren van zowel positieve als negatieve schizofrene symptomen. In een open klinische studie, uitgevoerd bij 319 therapieresistente patiënten behandeld gedurende 12 maanden, werd een klinisch relevante verbetering waargenomen bij 37% van de patiënten binnen de eerste week van behandeling en bij nog 44% aan het einde van de 12 maanden. De verbetering was gedefinieerd als ongeveer een vermindering van ongeveer 20% t.o.v. de uitgangswaarde in de Brief Psychiatric Rating Scale score. Daarnaast is verbetering in sommige aspecten van cognitieve disfunctie beschreven.

In vergelijking met klassieke antipsychotica veroorzaakt clozapine minder ernstige extrapiramidale reacties zoals acute dystonie, Parkinson-achtige bijwerkingen en acathisie. In tegenstelling tot klassieke antipsychotica veroorzaakt clozapine weinig of geen prolactineverhoging, zodat bijwerkingen zoals gynaecomastie, amenorroe, galactorroe en impotentie vermeden worden.

Mogelijk ernstige bijwerkingen van clozapinetherapie zijn granulocytopenie en agranulocytose, met een geschatte incidentie van 3% respectievelijk 0,7%. Gezien dit risico moet het gebruik van

clozapine worden beperkt tot patiënten die therapieresistent zijn of patiënten met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1) en bij wie regelmatig bloedonderzoek kan worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

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

Clozapine ondergaat een gematigd first-pass metabolisme, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid 50 tot 60% bedraagt. Wanneer het twee maal 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 eenmalige dosis van 75 mg bedroeg de gemiddelde terminale halfwaardetijd 7,9 uur; die nam toe tot 14,2 uur wanneer steady-state condities werden bereikt door toediening van dagdoseringen van 75 mg gedurende ten minste 7 dagen. Dosisverhogingen van 37,5 mg tot 75 mg en 150 mg twee maal daags resulteerden bij steady state in lineaire dosisproportionele toenames in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijdscurve (AUC), en in de maximum en minimum plasmaconcentraties.

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

## 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 monohydraat, maïszetmeel, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat, povidon (K25), microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen (PVC/aluminium): 3 jaar.

Blisterverpakkingen (PP/aluminium): 4 jaar.

HDPE-flessen: 1 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

**Clozapine 25 mg:**

PVC/aluminium of PP/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10x50 en 100x50 tabletten.

HDPE-flessen met PE schroefdop

Verpakkingsgrootte: 500 tabletten

**Clozapine 50 mg:**

PVC/aluminium of PP/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10x50 en 100x50 tabletten.

HDPE-flessen met PE schroefdop

Verpakkingsgrootte: 500 tabletten

**Clozapine 100 mg:**

PVC/aluminium of PP/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 10x50 en 100x50 tabletten.

HDPE-flessen met PE schroefdop

Verpakkingsgrootte: 500 tabletten

Niet alle verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht..

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

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

Hexal AG

Industriestrasse 25

83607 Holzkirchen

Duitsland

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

Clozapine 25 mg           RVG 29630

Clozapine 50 mg         RVG 29631

Clozapine 100 mg       RVG 29632

**9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

1 mei 2001/1 oktober 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.6 en 4.8: 26 januari 2012.