

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Clozapine Mylan 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 leukocytenpatroon hebben (aantal witte bloedcellen $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$)), en een absoluut neutrofielenaantal (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$)), en
- bij wie regelmatig het leukocytenaantal en het ANC als volgt kunnen worden bepaald: 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 de behandeling met Clozapine Mylan (zie rubriek 4.4).

Voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen. Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine Mylan krijgt eraan worden herinnerd om 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, welke op neutropenie kunnen duiden (zie rubriek 4.4).

Clozapine Mylan moet worden afgeleverd onder strikt medisch toezicht in overeenstemming met de officiële aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Myocarditis

Clozapine wordt geassocieerd met een verhoogd risico op myocarditis die, in zeldzame gevallen, fataal was. Het verhoogde risico op myocarditis is het grootst in de eerste 2 maanden van de behandeling. Fatale gevallen van cardiomyopathie zijn ook zelden gemeld (zie rubriek 4.4).

Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die aanhoudende tachycardie tijdens rust 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 (bijv. onverklaarbare moeheid, dyspneu, tachypneu) of symptomen die myocardinfarct voorwenden (zie rubriek 4.4).

Als myocarditis of cardiomyopathie worden vermoed, moet de Clozapine Mylan-behandeling onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog (zie rubriek 4.4).

Patiënten die clozapine-geïnduceerde myocarditis of cardiomyopathie hebben, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clozapine Mylan 25 mg, tabletten
Clozapine Mylan 100 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 mg clozapine.
Elke tablet bevat 100 mg clozapine.

Hulpstof met bekend effect:
25 mg: Elke tablet bevat 45 mg lactosemonohydraat.

100 mg: Elke tablet bevat 181 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

25 mg: Vaalgele, ronde, platte tablet (6,5 mm in diameter) met schuine randen, met de inscriptie “CZ/25” aan de ene zijde en “G/G” (drukgevoelig halveerbaar) aan de andere zijde.

100 mg: Vaalgele, ronde, platte tablet (10 mm in diameter) met schuine randen, met de inscriptie “CZ/100” aan de ene zijde en “G/G” (drukgevoelig halveerbaar) aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Therapieresistente schizofrenie

Clozapine Mylan is geïndiceerd bij therapieresistente schizofreniepatiënten en bij schizofreniepatiënten die ernstige, onbehandelbare neurologische bijwerkingen hebben bij 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 één atypisch antipsychoticum, die zijn voorgeschreven voor een adequate duur.

Psychose tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson

Clozapine Mylan is tevens geïndiceerd voor psychotische aandoeningen die optreden tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson, in gevallen waar standaardtherapie heeft gefaald.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet individueel worden aangepast. Elke patiënt moet de laagste effectieve dosering gebruiken. Het is nodig voorzichtig te titreren en een schema met verdeelde doses te gebruiken om het risico op hypotensie, toevallen en slaperigheid te minimaliseren.

Het starten van de 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 gebruiken die farmacodynamische en farmacokinetische interacties hebben met Clozapine Mylan, zoals benzodiazepines of selectieve serotonineheropnameremmers (zie rubriek 4.5).

Overschakelen van een eerdere antipsychotische behandeling naar Clozapine Mylan

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 wordt behandeld met een oraal antipsychoticum, wordt aanbevolen om het andere antipsychoticum eerst stop te zetten door de dosering af te bouwen.

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Therapieresistente schizofrene patiënten

Start van de behandeling

Een- of tweemaal 12,5 mg op de eerste dag, gevolgd door een- of tweemaal 25 mg op de tweede dag. Als dit goed verdragen wordt, kan de dagelijkse dosering langzaam worden verhoogd met stappen van 25 tot 50 mg om een dosering van maximaal 300 mg/dag te bereiken binnen 2 tot 3 weken. Daarna kan zo nodig de dagelijkse dosering verder worden verhoogd met stappen van 50 tot 100 mg tweemaal per week of, bij voorkeur, eenmaal per week.

Therapeutisch doseringsbereik

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

Maximale dosering

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

Onderhoudsdosering Na het bereiken van het maximale therapeutische effect kunnen veel patiënten op lagere doseringen worden ingesteld. Daarom wordt een voorzichtige neerwaartse titratie aanbevolen. 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 voor het optreden van ontweningsverschijnselen (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 een- of tweemaal 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 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), maar die met succes werd getitreerd naar een therapeutische dosis, moet hertitreren met extreme voorzichtigheid gebeuren.

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

Start van de behandeling

De startdosering 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. Deze dosering kan niet eerder worden bereikt dan aan het einde van de tweede week. De totale dagdosering wordt bij voorkeur 's avonds gegeven als een eenmalige dosis.

Therapeutisch doseringsbereik

De gemiddelde effectieve dosering ligt gewoonlijk tussen 25 en 37,5 mg/dag. In het geval de behandeling met een dosering 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.

Maximale dosering

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 verwardheid optreedt. De bloeddruk moet worden gecontroleerd tijdens de eerste weken van de behandeling.

Onderhoudsdosis

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.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Patiënten met leverinsufficiëntie dienen voorzichtig te zijn met Clozapine Mylan en dienen regelmatig leverfunctietests te laten uitvoeren (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken bij pediatrische patiënten uitgevoerd. De veiligheid en werkzaamheid van clozapine bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is nog niet vastgesteld. Het dient niet gebruikt te worden in deze groep totdat meer gegevens beschikbaar zijn.

Patiënten van 60 jaar en ouder

Het wordt aanbevolen de behandeling met een bijzonder lage dosering te starten (12,5 mg eenmaal op de eerste dag), met opvolgende verhogingen van de dosering tot 25 mg/dag.

Wijze van toediening

Clozapine Mylan wordt oraal toegediend.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde 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 Mylan-geïnduceerde agranulocytose.
- Gestoorde beenmergfunctie.
- Ongecontroleerde epilepsie.
- Alcohol en andere toxische psychoses, geneesmiddelenintoxicatie, comateuze toestanden.

- Circulatoire collaps en/of depressie van het centraal zenuwstelsel, ongeacht de oorzaak.
- Ernstige nier- of hartaandoeningen (bijv. myocarditis).
- Actieve leverziekte gepaard gaande met misselijkheid, anorexia of geelzucht; progressieve leverziekte, leverfalen.
- Paralytische ileus.
- Clozapine-behandeling mag niet tegelijk worden gestart met middelen waarvan bekend is dat ze agranulocytose kunnen veroorzaken; gelijktijdig gebruik met depot-antipsychotica moet worden afgeraden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Agranulocytose

Clozapine kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en het sterftcijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen, zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van de bepaling van het aantal leukocyten (WBC) en absoluut aantal neutrofielen (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:

- patiënten die in het begin normale leukocytenwaarden hebben (leukocytenaantal $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) en $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)), 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. Controle moet worden voortgezet gedurende de behandeling en tot 4 weken na het volledig stopzetten van de behandeling met 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 abnormale bevindingen m.b.t. het hart bij lichamelijk onderzoek of een hartziekte, moeten worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken die mogelijk een ECG kunnen omvatten. De patiënt mag enkel 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, waarbij het stopzetten van het gebruik van clozapine 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 de behandeling met 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 om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend 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 leukocytenaantal vanwege benigne etnische neutropenie; behandeling met clozapine kan uitsluitend worden gestart met goedkeuring van een hematoloog.

Controle van aantal leukocyten (WBC) en absoluut aantal neutrofielen (ANC)

Leukocytenaantal en de differentie moeten 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 $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)) clozapine zullen krijgen. Na de start van de clozapine-behandeling moeten regelmatig WBC en ANC-tellingen worden uitgevoerd en wekelijks worden gecontroleerd, in de eerste 18 weken en daarna ten minste eens per 4 weken.

Controle moet voortgezet worden gedurende de behandeling en voor 4 weken na het geheel stopzetten van de behandeling met clozapine of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie hieronder "Laag leukocytenaantal/ANC"). Bij elk bezoek moet de patiënt eraan herinnerd worden om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als een infectie, koorts, een zere keel, of andere griepachtige verschijnselen zich openbaren. Leukocytenaantal en differentie 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 hematologische controle ten minste tweemaal per week worden uitgevoerd totdat het leukocytenaantal en het 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 lager is dan $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) tijdens de clozapinebehandeling. Leukocytenaantal 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. De behandeling met clozapine moet echter worden stopgezet na de eerste bloedbepaling.

Na stopzetten van de clozapine-behandeling is hematologische controle vereist totdat hematologisch herstel is opgetreden.

Tabel 1

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
Leukocytenaantal/mm^3 (l)	ANC/mm^3 (l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Voortzetten van clozapine-behandeling.
Tussen ≥ 3000 en < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ en $< 3,5 \times 10^9$)	Tussen ≥ 1500 en < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ en $< 2,0 \times 10^9$)	Voortzetten van clozapine-behandeling, tweemaal 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 hematologische abnormaliteit is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

Als de clozapine-behandeling is stopgezet en er een verdere daling optreedt in het leukocytenaantal tot onder $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) of het ANC tot onder $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$)

daalt, dan dient de behandeling van deze toestand te worden begeleid door een ervaren hematoloog.

Stopzetten van de behandeling vanwege hematologische redenen

Patiënten bij wie de behandeling met Clozapine Mylan is stopgezet vanwege een deficiënt leukocytenaantal 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

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 leukocytenaantal en ANC wekelijks laten controleren voor nog eens 6 weken. Als er geen hematologische afwijking optreedt, kan de controle met tussenpozen van niet meer dan 4 weken worden hervat. Als de clozapinebehandeling 4 weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de opeenvolgende 18 weken van de behandeling en moet de dosis opnieuw getitreerd worden (zie rubriek 4.2).

Eosinofilie

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

Trombocytopenie

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

Cardiovasculaire aandoeningen

Orthostatische hypotensie, met of zonder syncope, kan optreden tijdens clozapine-behandeling. In zeldzame gevallen kan een collaps ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Zulke gevallen treden waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik met een benzodiazepine of een ander psychotropisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5) en tijdens initiële titratie die gepaard gaat met snelle dosisverhogingen. In zeer zeldzame gevallen kunnen deze zelfs na de eerste dosis optreden. Daarom hebben patiënten die beginnen met clozapinebehandeling 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** en 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; deze meldingen bevatten 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 palpitations, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypneu), of symptomen die myocardinfarct 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.

Bij patiënten die reeds met clozapine behandeld worden en waarbij cardiomyopathie gediagnosticeerd wordt, bestaat de mogelijkheid dat zij mitralisklepinsufficiëntie ontwikkelen. Mitralisklepinsufficiëntie is gemeld bij gevallen van cardiomyopathie geassocieerd met clozapine -behandeling. Deze gevallen van mitralisklepinsufficiëntie toonden ofwel lichte of matige mitralisregurgitatie op een tweedimensionale echocardiografie (2DEcho) (zie rubriek 4.8).

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

Myocardinfarct

Er zijn post-marketing meldingen geweest van **myocardinfarct** waaronder fatale gevallen. Het was bij de meerderheid van deze gevallen moeilijk de oorzaak te bepalen omdat er sprake was van ernstige, reeds aanwezige hartaandoeningen en mogelijke andere oorzaken.

Verlengd QT-interval

Evenals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een bekende 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.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische studies met enkele atypische antipsychotica bij de populatie van demente patiënten werd ongeveer een drievoudige toename in het risico op **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.

Risico op trombo-embolie

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 {fantasiernaam} onderkend te worden en voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

Toevallen

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) en, indien nodig, moet behandeling met een anticonvulsivum worden gestart.

Anticholinerge effecten

Clozapine heeft een anticholinerge werking die bijwerkingen over het gehele lichaam kan veroorzaken. Zorgvuldige controle is geïndiceerd in de aanwezigheid van **prostaatvergroting en nauwe-kamerhoekglaucoom**. 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, fecale impactie en paralytische ileus, megacolon en darminfarct/ischemie** (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-Parkinson-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 wordt behandeld.

Koorts

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 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. Bij aanwezigheid van hoge koorts moet de mogelijkheid van een **maligne neurolepticasyndroom (MNS)** worden overwogen. Als de diagnose van MNS is bevestigd, dient de clozapine-behandeling onmiddellijk gestopt te worden en adequate medische interventie dient te worden toegepast.

Valpartijen

Clozapine kan toevallen, slaperigheid, posturale hypotensie en motorische en sensorische instabiliteit veroorzaken, wat kan leiden tot vallen en dientengevolge tot breuken of ander letsel. Voltooi een valrisicobeoordeling bij patiënten met ziekten, aandoeningen of geneesmiddelen die deze effecten kunnen verergeren. Deze beoordeling dient te worden gedaan voor aanvang van de anti-psychotische behandeling en dient herhaald te worden wanneer patiënten langdurig met antipsychotica worden behandeld.

Metabole veranderingen

Atypische antipsychotica, waaronder clozapine, worden geassocieerd met metabole veranderingen die het cardiovasculaire/cerebrovasculaire risico kunnen verhogen. Deze metabole veranderingen kunnen hyperglykemie, dyslipidemie en toename van het lichaamsgewicht omvatten. Atypische antipsychotica kunnen bepaalde metabole veranderingen veroorzaken, maar elk geneesmiddel in deze klasse heeft zijn eigen profiel.

Hyperglykemie

Gestoorde glucosetolerantie en/of ontwikkeling van exacerbatie van diabetes mellitus is zelden gemeld tijdens behandeling met clozapine. Een mechanisme voor deze mogelijke relatie is nog niet vastgesteld. 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-upgegevens beschikbaar waren, resulteerde stopzetten van clozapine meestal in verbetering van de gestoorde glucosetolerantie en trad weer op bij het opnieuw instellen van clozapine. Patiënten met een vastgestelde diagnose diabetes mellitus die gestart zijn met atypische antipsychotica dienen regelmatig gecontroleerd te worden op verslechtering van hun glucosewaarde. Patiënten met risicofactoren voor diabetes mellitus (bijvoorbeeld overgewicht, familiegeschiedenis van diabetes) die beginnen met de behandeling met atypische antipsychotica dienen bij aanvang van de behandeling en periodiek tijdens de behandeling bloedglucosetesten (nuchter) te ondergaan. Patiënten die symptomen van hyperglykemie vertonen tijdens de behandeling met atypische antipsychotica dienen bloedglucosetesten (nuchter) te ondergaan. In sommige gevallen verdween de hyperglykemie zodra de atypische antipsychotica-behandeling werd gestopt; bij sommige patiënten moest echter de behandeling tegen diabetes voortgezet worden, ondanks dat de behandeling met het verdachte geneesmiddel werd stopgezet. Het stopzetten van clozapine moet worden overwogen bij patiënten bij wie actieve medische behandeling van hyperglykemie heeft gefaald.

Dyslipidemie

Er zijn bij patiënten die werden behandeld met atypische antipsychotica, inclusief clozapine, ongewenste veranderingen in lipiden waargenomen. Klinische controle wordt aanbevolen, inclusief baseline en periodieke follow-up evaluaties van lipiden bij patiënten die clozapine gebruiken.

Gewichtstoename

Bij het gebruik van atypische antipsychotica, inclusief clozapine is de gewichtstoename waargenomen. Het wordt aanbevolen het gewicht te controleren.

Rebound, ontwenningverschijnselen

Geleidelijk beëindiging van de clozapine-behandeling wordt aangeraden aangezien acute ontwenningverschijnselen zijn gemeld bij het abrupt stopzetten van de behandeling. Als abrupt stopzetten noodzakelijk is (bijv. vanwege leukopenie), moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd voor het opnieuw optreden van psychotische symptomen en symptomen die gerelateerd zijn aan een cholinerge reactie, zoals overmatig zweten, hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree.

Speciale populaties

Leverinsufficiëntie

Clozapine mag worden toegediend aan patiënten met stabiele pre-existerende leveraandoeningen, maar leverfunctietesten moeten regelmatig worden uitgevoerd. Leverfunctietesten dienen te worden uitgevoerd bij patiënten bij wie symptomen van mogelijke **leverdysfunctie**, zoals misselijkheid, braken en/of anorexia, zich ontwikkelen tijdens clozapine -behandeling. Als de verhoging van de waarden klinisch relevant is (meer dan 3 x de ULN) of als symptomen van geelzucht optreden, dient de behandeling met clozapine te 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 clozapine.

Patiënten van 60 jaar en ouder

Het wordt aangeraden om de behandeling bij patiënten van 60 jaar en ouder 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. Patiënten van 60 jaar en ouder, met name die met een gecompromitteerde cardiovasculaire functie, kunnen gevoeliger zijn voor deze effecten.

Patiënten van 60 jaar en ouder kunnen ook bijzonder gevoelig zijn voor de anticholinerge effecten van clozapine, zoals urineretentie en constipatie.

Toegenomen mortaliteit bij ouderen met dementie

Uit gegevens van twee grote observationele studies is gebleken dat bij ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld een licht verhoogd risico op overlijden bestaat in vergelijking tot ouderen die niet worden behandeld. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een goed onderbouwde schatting te geven van de precieze omvang van het risico; de oorzaak van het toegenomen risico is niet bekend.

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

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame aangeboren aandoeningen, zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 deze niet snel uit het lichaam verwijderd kunnen worden in situaties waar dat nodig kan zijn, bijv. neutropenie (zie rubriek 4.3).

Alcohol mag niet gelijktijdig met clozapine worden gebruikt vanwege het mogelijk versterkend effect op 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 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 noodzakelijk bij gelijktijdig gebruik van middelen met anticholinerge, hypotensieve effecten of die de ademhaling kunnen onderdrukken.

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

Gelijktijdig gebruik van middelen 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 clozapine-dosis te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Dit is belangrijker voor CYP 1A2-inhibitoren, zoals cafeïne (zie verder), perazine en de selectieve serotonineheropnameremmer fluvoxamine. Sommige van de andere serotonineheropnameremmers, zoals fluoxetine, paroxetine en, in mindere mate, sertraline, zijn CYP 2D6-inhibitoren en als gevolg daarvan zijn ingrijpende farmacokinetische interacties met clozapine minder waarschijnlijk. Eveneens zijn farmacokinetische interacties met CYP 3A4-inhibitoren, zoals azol-antimycotica, cimetidine, erythromycine en protease-inhibitoren, onwaarschijnlijk hoewel er enkele werden gerapporteerd. Hormonale anticonceptiva (waaronder combinaties van oestrogeen en progesteron of progesteron alleen) zijn remmers van CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C19. Afhankelijk van de individuele medische noodzaak kan daarom een dosisaanpassing van clozapine nodig zijn wanneer het gebruik van hormonale anticonceptie gestart of beëindigd wordt. Omdat de plasmaconcentratie van clozapine wordt verhoogd door cafeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een vijfdaagse cafeïnevrije 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.

Er zijn gevallen gemeld van interactie tussen citalopram en clozapine, waardoor het risico op bijwerkingen gerelateerd aan clozapine kan toenemen. De aard van deze interactie is niet volledig opgehelderd.

Gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450-enzymen kunnen induceren, kunnen de plasmaconcentraties van clozapine verlagen, hetgeen leidt tot een verminderde effectiviteit. 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 door het myelosuppressief potentieel), fenytoïne en rifampicine. Middelen waarvan bekend is dat zij het iso-enzym CYP1A2 induceren, zoals omeprazol, kunnen aanleiding geven tot een afname van de clozapinespiegels. De mogelijkheid van een afname in effectiviteit van clozapine dient in beschouwing te worden genomen, wanneer clozapine in combinatie met deze middelen wordt gebruikt.

Overige

Gelijktijdig gebruik met lithium of andere CZS-actieve stoffen kunnen het risico op het ontwikkelen van een maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen.

Zeldzame maar ernstige toevallen, waaronder het 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 middelen die cytochroom P450-isozymen remmen of induceren. Met tricyclische antidepressiva, fenothiazines en type I_C anti-arrhythmica, waarvan bekend is dat ze aan cytochroom P450 2D6 binden zijn tot dusver geen klinisch relevante interacties waargenomen.

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

Een overzicht van wat als de meest belangrijke geneesmiddelinteracties met clozapine worden beschouwd, is weergegeven in tabel 2 hieronder. Deze lijst is niet volledig.

Tabel 2: Meest gebruikelijke geneesmiddelinteracties met clozapine

Geneesmiddel	Interacties	Opmerkingen
Geneesmiddelen die de beenmergfunctie onderdrukken (bijv. carbamazepine, chlooramfenicol), sulfonamides (bijv. co-trimoxazol), pyrazolon analgetica (bijv. fenybutazon), penicillamine, cytotoxica en langwerkende depotinjecties van antipsychotica	Geven een interactie met verhoging van risico op en/of ernst van beenmergonderdrukking.	Clozapine <u>mag niet gelijktijdig worden gebruikt</u> met andere agentia 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 vóórkomen zeldzaam is, is voorzichtigheid aangeraden wanneer deze middelen samen worden gebruikt. Meldingen suggereren dat ademhalingsdepressie en -collaps waarschijnlijk eerder zullen optreden bij de start van deze combinatie of wanneer clozapine wordt toegevoegd aan een reeds ingesteld benzodiazepine-regime.
Anticholinergica	Clozapine versterkt de werking van deze middelen door een additieve anticholinerge werking.	Patiënten observeren voor anticholinerge bijwerkingen bijv. constipatie, voornamelijk wanneer gebruikt voor hulp bij regulering van hypersalivatie.
Antihypertensiva	Clozapine kan de hypotensieve effecten van deze geneesmiddelen versterken door de sympathicomimetische 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, MAO-remmers, CZS-depressiva, waaronder narcotica en benzodiazepines	Toegenomen centrale effecten. Additieve CZS-depressie en cognitieve en motorische prestatie-interferentie wanneer gebruikt in combinatie met deze middelen.	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 en geen machines te bedienen.

Geneesmiddel	Interacties	Opmerkingen
Sterk eiwitgebonden geneesmiddelen (bijv. warfarine en digoxine)	Clozapine kan een verhoging in de plasmaconcentratie van deze middelen veroorzaken als gevolg van hun verdringing van de plasma-eiwitten.	Patiënten moeten gecontroleerd worden op het optreden van bijwerkingen geassocieerd met deze middelen, en indien nodig, dienen de doseringen van de eiwitgebonden middelen te worden aangepast.
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een clozapine-regime 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 voor tekenen en symptomen van MNS.
CYP1A2-inducerende middelen (bijv. omeprazol)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegel verlagen.	Er moet rekening worden gehouden met een mogelijk verminderde werkzaamheid van clozapine.
CYP1A2-inhiberende middelen bijv. fluvoxamine, cafeïne, ciprofloxacine, perazine of hormonale anticonceptiva (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegel verhogen.	Een mogelijke toename van bijwerkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij beëindiging van gelijktijdig gebruik van CYP1A2 of CYP3A4 -inhiberende geneesmiddelen, aangezien er een afname van de clozapinespiegel kan optreden. Het effect van CYP2C19 remming kan minimaal zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 rubriek 5.3). Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Clozapine Mylan), 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, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Op basis van de beperkte beschikbare gegevens over de effecten van clozapine op de humane vruchtbaarheid kan geen conclusie worden getrokken. In mannelijke en vrouwelijke ratten had clozapine geen effect op de vruchtbaarheid bij doses tot 40 mg/kg, overeenkomend met een humane

dosis van 6,4 mg/kg of ongeveer een derde van de maximaal toelaatbare humane dosis bij volwassenen.

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

Vanwege de mogelijkheid, bij gebruik van clozapine, op sedatie en om de convulsiedrempel te verlagen, moeten activiteiten zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines worden vermeden; met name tijdens de eerste weken van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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 ervan beperkt tot therapieresistente schizofrenie en psychose die optreedt tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaardbehandeling 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.

De meest ernstige bijwerkingen bij gebruik van clozapine zijn agranulocytose, toevallen, cardiovasculaire aandoeningen en koorts (zie rubriek 4.4). De meest voorkomende bijwerkingen zijn slaperigheid/sedatie, duizeligheid, tachycardie, constipatie en hypersalivatie.

Uit gegevens van klinische onderzoeken blijkt dat een variërend deel van de patiënten die met clozapine werd behandeld (van 7,1% tot 15,6%) de behandeling stopzette vanwege een bijwerking, inclusief bijwerkingen die redelijkerwijs aan clozapine toe te schrijven zijn. De vaker voorkomende bijwerkingen die reden waren voor het stoppen met de behandeling, waren leukopenie, slaperigheid, duizeligheid (exclusief vertigo) en psychotische aandoeningen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Ontwikkeling van granulocytopenie en agranulocytose is een risico dat inherent is aan behandeling met clozapine. Hoewel agranulocytose in het algemeen omkeerbaar 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 3 wordt de geschatte incidentie van agranulocytose voor elke periode van de behandeling met clozapine samengevat.

Tabel 3: Geschatte incidentie van agranulocytose¹

Behandelingsperiode	Incidentie van agranulocytose per 100.000 persoonsweken² observatie
Week 0-18	32,0
Week 19-52	2,3
Week 53 en langer	1,8

¹ Uit het "UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime" ervaringsregister tussen 1989 en 2001.

² Persoon-tijd 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 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 werden zelden gerapporteerd tijdens behandeling met clozapine. Bij patiënten die worden behandeld met clozapine 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 de behandeling met clozapine en in een aantal gevallen trad hyperglykemie weer op wanneer de behandeling opnieuw 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).

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 dosisafhankelijke wijze en kan myoclonieën of gegeneraliseerde aanvallen induceren. Deze symptomen treden waarschijnlijk eerder op bij snelle dosisverhogingen en bij patiënten met preëxistente epilepsie. In deze gevallen moet de dosering worden verlaagd en zo nodig een anticonvulsieve behandeling worden gestart. Carbamazepine moet worden vermeden vanwege het risico op beenmergdepressie en met andere anticonvulsiva 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 die clozapine gebruiken en zijn behandeld met andere antipsychotica. Bij patiënten bij wie tardieve dyskinesie optrad met andere antipsychotica, trad verbetering op met 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, met de mogelijke ernstige gevolgen van een hart- of ademhalingsstilstand, is gemeld met clozapine.

Een minderheid van de patiënten die worden behandeld met clozapine ondervinden ECG-veranderingen vergelijkbaar met welke werden waargenomen bij andere antipsychotica, waaronder onderdrukking van het S-T segment en vervlaking of inversie van T-golven, die normaliseren na stopzetten van de behandeling met 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.

Geïsoleerde gevallen van hartaritmieën, pericarditis/pericardiale effusie en myocarditis zijn gemeld, waarvan enkele met een 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 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, palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare vermoeidheid, dyspneu, tachypneu), 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 antipsychotische medicatie krijgen, maar ook bij onbehandelde psychiatrische patiënten. Zulke sterfgevallen zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die clozapine krijgen.

Bloedvataandoeningen

Zeldzame gevallen van trombo-embolie zijn gemeld.

Ademhalingsstelsel

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

Maagdarmstelsel

Constipatie en hypersalivatie zijn zeer vaak waargenomen, misselijkheid en braken vaak. Zeer zelden kan ileus voorkomen (zie rubriek 4.4). 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 kunnen optreden en zelden kunnen hepatitis en cholestatische icterus optreden. Zeer zelden is fulminante levernecrose gemeld. Als een icterus zich ontwikkelt moet de behandeling met clozapine worden stopgezet (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld.

Nieraandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zeldzame meldingen van priapisme zijn ontvangen.

Algemene aandoeningen

Gezellen van maligne neurolepticasyndroom (MNS) zijn gemeld bij patiënten die clozapine zowel als monotherapie of in combinatie met lithium of andere CZS-actieve stoffen kregen. Acute ontweningsverschijnselen zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Tabellijst met bijwerkingen:

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

Tabel 4: Frequentieschatting 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Niet bekend	Sepsis*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Vaak:	Leukopenie/verminderd leukocytenaantal/neutropenie, eosinofilie, leukocytose
	Soms:	Agranulocytose
	Zelden:	Anemie
	Zeer zelden:	Trombocytopenie, trombocytemie
Immuunsysteemaandoeningen		
	Niet bekend:	Angio-oedeem*, leukocytoclastische vasculitis*, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*
Endocriene aandoeningen		
	Niet bekend:	Pseudofeochromocytoom*
Voedings- en stofwisselingstoornissen		
	Vaak:	Gewichtstoename
	Zelden:	Diabetes mellitus, gestoorde glucosetolerantie, obesitas*
	Zeer zelden:	Hyperosmolair coma, ketoacidose, ernstige hyperglycemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie
Psychische stoornissen		
	Vaak:	Dysartrie
	Soms:	Dysphemia
	Zelden:	Agitatie, rusteloosheid
Zenuwstelselaandoeningen		
	Zeer vaak:	Slaperigheid/sedatie, duizeligheid
	Vaak:	Toevallen/convulsies/myoclonica, extrapiramidale symptomen, acathisie, tremor, stijfheid, hoofdpijn
	Soms:	Maligne neurolepticasyndroom
	Zelden:	Verwardheid, delirium
	Zeer zelden:	Tardieve dyskinesie, obsessieve compulsieve symptomen
	Niet bekend:	Cholinerg syndroom (na abrupt stoppen)*, veranderingen in EEG*, pleurothotonus*, rusteloze benen syndroom*
Oogaandoeningen		
	Vaak:	Wazig zien
Hartaandoeningen		
	Zeer vaak:	Tachycardie
	Vaak:	ECG-veranderingen
	Zelden:	Circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis/pericardiale effusie
	Zeer zelden:	Cardiomyopathie, hartstilstand
	Niet bekend:	Myocardinfarct*, **, myocarditis*, **, pijn op de borst/angina pectoris*, atriale fibrillatie*, palpitaties*, mitralisklepinsufficiëntie geassocieerd met clozapine gerelateerde cardiomyopathie*
Bloedvataandoeningen		
	Vaak:	Syncope, orthostatische hypotensie, hypertensie

	Zelden:	Trombo-embolie
	Niet bekend:	Hypotensie*, veneuze trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zelden:	Aspiratie van ingenomen voedsel, pneumonie en onderste luchtweginfectie, die fataal zou kunnen zijn, slaap-apneu syndroom*
	Zeer zelden:	Ademhalingsdepressie/-stilstand
	Niet bekend:	Pleura-effusie*, verstopte neus*
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Constipatie, hypersalivatie
	Vaak:	Misselijkheid, braken, anorexie, droge mond
	Zelden:	Dysfagie
	Zeer zelden:	Darmobstructie/paralytische ileus/fecale impactie, vergroting van de parotis
	Niet bekend:	Megacolon* **, darminfarct/ischemie* **, darmnecrose* **, darmzweren* **, en darmperforatie * **, diarree*, buikklachten/maagzuur/dyspepsie*, colitis*
Lever- en galaandoeningen		
	Vaak:	Verhoogde leverenzymen
	Zelden:	Pancreatitis, hepatitis, cholestatische icterus
	Zeer zelden:	Fulminante levernecrose
	Niet bekend:	Leversteatose*, levernecrose*, levertoxiciteit*, leverfibrose*, levercirrose*, leveraandoeningen waaronder leveraandoeningen met levensbedreigende consequenties, zoals leverbeschadiging (van de lever, van de galweg of van beide), leverfalen dat fataal kan zijn en levertransplantatie*
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Zeer zelden:	Huidreacties
	Niet bekend:	Pigmentatiestoornis*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		
	Niet bekend:	Rhabdomyolyse*, spierzwakte*, spierspasme*, spierpijn*, systemische lupus erythematoses*
Nier- en urinewegaandoeningen		
	Vaak:	Urineretentie, urine incontinentie
	Zeer zelden:	Tubulo-interstitiële nefritis
	Niet bekend:	Nierfalen*, enuresis nocturna*
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium		
	Niet bekend	neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
	Zeer zelden:	Priapisme
	Niet bekend:	Retrograde ejaculatie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Vaak:	Benigne hyperthermie, stoornis in zweet-/ temperatuurregulatie, koorts, vermoeidheid
	Zeer zelden:	Plotseling onverklaarbaar overlijden
	Niet bekend:	Polyserositis*

Onderzoeken		
	Zelden:	Verhoogd CPK
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
	Soms:	Valpartijen (geassocieerd met clozapine geïnduceerde toevallen, slaperigheid, orthostatische hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit) *

Bijwerkingen uit postmarketing ervaring via spontane meldingen en literatuurcasussen.

** Deze bijwerkingen waren soms fataal.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In gevallen van een acute, al dan niet opzettelijke, overdosis 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 overdosis 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 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 zicht, thermolabiliteit; hypotensie, collaps, tachycardie, hartaritmieën; aspiratiepneumonie, dyspneu, ademhalingsdepressie of -falen.

Behandeling

Er zijn geen specifieke antidota voor clozapine.

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 hemodialyse effectief zijn. Symptomatische behandeling onder continue hartbewaking, bewaking van de ademhaling, controle van elektrolyten en de zuur-base balans. Het gebruik van adrenaline moet worden vermeden bij de behandeling van hypotensie vanwege de mogelijkheid van een “omgekeerd adrenaline”-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 categorie: Antipsychotica; Diazepinen, oxazepinen en thiazepinen,
ATC-code: N05A H02

Werkingsmechanisme

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 dopamine-receptor-blokkerend effect op de D₁, D₂, D₃ en D₅-receptoren, maar een sterk effect op de D₄-receptor.

Farmacodynamische effecten

Clozapine heeft sterk anti-alfa-adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en waakzaamheidsremmende effecten. Het heeft ook antiserotoninerge eigenschappen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinisch geeft clozapine een snel intredende en uitgesproken sedatie en oefent 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 symptomen van schizofrenie. 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 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 acathisie. In tegenstelling tot klassieke antipsychotica veroorzaakt clozapine een geringe of geen prolactineverhoging, zodat bijwerkingen zoals gynaecomastie, amenorroe, galactorroe en impotentie vermeden worden.

Mogelijk ernstige bijwerkingen van clozapine-therapie zijn granulocytopenie en agranulocytose met een geschatte incidentie van respectievelijk 3% en 0,7%. In het kader van 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 eigenschappen

Absorptie

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

clozapine ondergaat een gematigd first-pass metabolisme, waardoor de absolute biologische beschikbaarheid 50 tot 60% bedraagt.

Distributie

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.

Biotransformatie/metabolisme

clozapine wordt bijna volledig gemetaboliseerd vóór excretie door CYP1A2 en CYP3A4 en enigszins door CYP2C19 en CYP2D6. Van de belangrijkste metabolieten blijkt alleen de demethylmetabool actief te zijn. De farmacologische werking ervan lijkt op die van clozapine, maar is aanzienlijk zwakker en van korte duur.

Eliminatie

De eliminatie is bifasisch, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 12 uur (bereik: 6 tot 26 uur). Na een eenmalige 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 ten minste 7 dagen. In de urine en feces zijn slechts sporen van onveranderd geneesmiddel gevonden. Ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine gevonden en 30% in de feces.

Lineariteit/non-lineariteit

Dosisverhogingen van 37,5 mg tot 75 mg en 150 mg tweemaal daags resulteerden bij steady-state in lineaire dosisproportionele toenames in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijdscurve (AUC), en in de maximum en minimum plasmaconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel (voor reproductieve toxiciteit, zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon
Talk
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVdC/PVC-Aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootte van 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Clozapine Mylan 25 mg, tabletten - RVG 117896
Clozapine Mylan 100 mg, tabletten - RVG 117897

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 september 2016
Datum van laatste verlenging: 6 juli 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 25 november 2020