


Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 1 van 27

## Samenvatting van de Productkenmerken

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clozapine Auro 25 mg, tabletten  
Clozapine Auro 100 mg, tabletten  
Clozapine Auro 200 mg, tabletten

**Clozapine Auro 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 in het begin normale neutrofielenwaarden (absoluut aantal neutrofielen; ANC) vertonen van  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) in de algemene populatie en  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) bij patiënten met bevestigde benigne etnische neutropenie (BEN), en
- bij wie regelmatige bepaling van het absolute aantal neutrofielen (ANC) als volgt kan worden uitgevoerd: wekelijks tijdens de eerste 18 weken van de behandeling, en daarna maandelijks gedurende de volgende 34 weken (d.w.z. tot het einde van het eerste behandeljaar). Na twaalf maanden moeten de ANC-controles worden teruggebracht tot eenmaal per twaalf weken als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden moet eenmaal per jaar een ANC-bepaling worden gedaan, op voorwaarde dat er in de twee voorgaande jaren geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd. Wanneer er klachten of verschijnselen van infectie optreden (bijv. koorts, keelpijn, mond-/keelzweren), moet onmiddellijk een ANC-bepaling worden gedaan. Bij oudere patiënten en na toevoeging van valproïnezuur aan clozapine moeten aanvullende ANC-bepalingen worden overwogen, vooral tijdens de aanvangsperiode (zie rubrieken 4.4 en 4.5).


Voorschrijvende artsen dienen zich strikt te houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen. Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine Auro krijgt eraan worden om herinnerd onmiddellijk contact op te nemen met de behandelende arts, als een infectie van welke aard dan ook zich begint te ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of keelpijn, en aan andere tekenen van infectie, die op neutropenie kunnen duiden (zie rubriek 4.4).

Clozapine Auro 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 tijdens 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 in rust**

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2511	Pag. 2 van 27

**aanhoudende tachycardie hebben, met name tijdens de eerste 2 maanden van de behandeling, en/of palpataties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare vermoeidheid, dyspneu, tachypneu) of symptomen die lijken op die van een myocardinfarct (zie rubriek 4.4).**

**Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de behandeling met Clozapine Auro onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog (zie rubriek 4.4).**

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

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 25 mg-tablet bevat 25 mg clozapine.  
 Elke 100 mg-tablet bevat 100 mg clozapine.  
 Elke 200 mg-tablet bevat 200 mg clozapine.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat.  
 Elke 25 mg-tablet bevat 56,25 mg lactosemonohydraat.  
 Elke 100 mg-tablet bevat 225 mg lactosemonohydraat.  
 Elke 200 mg-tablet bevat 450 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

### Clozapine Auro 25 mg, tabletten:

Lichtgele, ronde, vlakke ongecoate tabletten met afgeschuinde randen, met de opdruk 'C' en 'Z' aan beide zijden van de breukstreep op de ene zijde en '25' op de andere zijde. De afmeting van de tablet is 6,35 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### Clozapine Auro 100 mg, tabletten:


Lichtgele, ronde, vlakke ongecoate tabletten met afgeschuinde randen, met de opdruk 'C' en 'Z' aan beide zijden van de breukstreep op de ene zijde en '100' op de andere zijde. De afmeting van de tablet is 10 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### Clozapine Auro 200 mg, tabletten:

Lichtgele, ovale, ongecoate tabletten met de opdruk 'C' en 'Z' aan beide zijden van de breukstreep op de ene zijde en '200' op de andere zijde. De afmeting van de tablet is 17 mm x 9,5 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2511	Pag. 3 van 27

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Therapieresistente schizofrenie

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

Therapieresistentie 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, die zijn voorgeschreven voor een adequate duur.

Alleen voor tabletten van 25 en 100 mg:

#### Psychose tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson

Clozapine Auro 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. Voor elke patiënt moet de laagste effectieve dosering gebruikt worden. Voor een dosering die met deze sterkte van het geneesmiddel niet haalbaar of praktisch is, zijn er van dit geneesmiddel andere sterktes verkrijgbaar. 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 behandeling met Clozapine Auro moet worden beperkt tot patiënten met een ANC van  $\geq 1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) binnen de gestandaardiseerde normaalwaarden.

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

#### Overschakeling van een voorgaande antipsychotische behandeling naar Clozapine Auro


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

De volgende doseringen worden aanbevolen:

#### Therapieresistente schizofreniepatiënten

##### *Start van de behandeling*

Eén- of tweemaal 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 dosering langzaam worden verhoogd in stappen van 25 tot 50 mg om een dosering van maximaal 300 mg/dag binnen 2 tot 3 weken te bereiken. Daarna

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 4 van 27

kan zo nodig de dagelijkse dosering verder worden verhoogd met stappen van 50 tot 100 mg tweemaal per week of, bij voorkeur, éénmaal per week.

#### *Therapeutisch doseringsbereik*

Bij de meeste patiënten kan een antipsychotisch 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 het volledige therapeutische 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 van toegenomen 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.

#### *Het beëindigen van de behandeling*

In het geval van geplande beëindiging van de behandeling met Clozapine Auro 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 ontwenningverschijnselen (zie rubriek 4.4).

#### *Herstart van de behandeling*

Bij patiënten die de laatste dosis Clozapine Auro meer dan 2 dagen geleden hebben gekregen, moet de behandeling opnieuw worden gestart met één- 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 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 daarna met succes kon worden getitreerd naar een therapeutische dosis, moet hertitreren met extreme voorzichtigheid gebeuren.

Alleen voor tabletten van 25 en 100 mg:


#### *Psychotische aandoeningen die optreden tijdens het verloop 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, een dosering die niet eerder kan worden bereikt dan aan het einde van de tweede week. De totale dagdosering wordt bij voorkeur gegeven als een éénmalige dosis 's avonds.

#### *Therapeutisch doseringsbereik*

De gemiddelde effectieve dosering bedraagt meestal 25 tot 37,5 mg/dag. In het geval de 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.

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 5 van 27

### *Maximale dosering*

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

### *Onderhoudsdosering*

Wanneer er een complete remissie is van de psychotische symptomen gedurende ten minste 2 weken, is een verhoging van de anti-Parkinson medicatie mogelijk, indien geïndiceerd op basis van de motorische status. Als deze benadering leidt tot terugkeer van psychotische symptomen, mag de dosering van Clozapine Auro worden verhoogd met stappen van 12,5 mg/week tot een maximum van 100 mg/dag, gegeven in één of twee doses (zie hierboven).

### *Het beëindigen van de behandeling*

Een geleidelijke dosisvermindering in stappen van 12,5 mg over een periode 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 patiëntengroepen*

#### *Leverinsufficiëntie*

Patiënten met leverinsufficiëntie dienen voorzichtig te zijn met Clozapine Auro 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 Auro 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 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.


### *Wijze van toediening*

Clozapine Auro 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-geïnduceerde agranulocytose.

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 6 van 27

- Behandeling met clozapine mag niet tegelijk worden gestart met middelen waarvan bekend is dat ze agranulocytose kunnen veroorzaken; gelijktijdig gebruik met depot antipsychotica moet worden afgeraden.
- Verminderde beenmergfunctie.
- Ongecontroleerde epilepsie.
- Alcohol- en andere toxische psychosen, geneesmiddelenintoxicatie, comateuze toestand.
- Circulatoire collaps en/of CZS-depressie ongeacht de oorzaak.
- Ernstige nier- of hartaandoeningen (bijv. myocarditis).
- Actieve leverziekte gepaard gaande met misselijkheid, anorexie of geelzucht; progressieve leverziekte, leverfalen.
- Paralytische ileus.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Agranulocytose

Clozapine kan agranulocytose veroorzaken. De incidentie van agranulocytose en het sterftecijfer bij diegenen die agranulocytose ontwikkelen zijn aanzienlijk afgenomen sinds het instellen van de bepaling van het 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:


- die in het begin normale neutrofielenwaarden (absoluut aantal neutrofielen; ANC) vertonen van  $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) in de algemene populatie en  $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) bij patiënten met bevestigde benigne etnische neutropenie (BEN), en
- bij wie regelmatig bepaling van het ANC kan worden uitgevoerd, wekelijks in de eerste 18 weken en daarna maandelijks gedurende de volgende 34 weken. Na twaalf maanden moet het ANC om de twaalf weken worden gecontroleerd, als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden hoeft het ANC slechts eenmaal per jaar te worden bepaald, als er in de voorafgaande twee jaar geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd..

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

Voorschrijvende artsen dienen zich strikt te 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 behandeling met clozapine is onmiddellijk stopzetten van dit geneesmiddel vereist als het ANC lager is dan  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Patiënten bij wie clozapine is stopgezet

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 7 van 27

vanwege een te laag ANC, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

Bij elk bezoek moet een patiënt die clozapine krijgt eraan worden herinnerd om onmiddellijk contact op te nemen met de behandelende arts, als 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. Patiënten en hun verzorgers moet worden verteld dat er onmiddellijk een bloedbeeldbepaling moet worden uitgevoerd als één of meerdere van deze symptomen optreden. Voorschrijvers wordt aangeraden om van alle patiënten de resultaten van het bloedonderzoek bij te houden en om alle stappen te ondernemen die noodzakelijk zijn om te voorkomen dat deze patiënten in de toekomst per ongeluk opnieuw worden blootgesteld.

Patiënten met een voorgeschiedenis van primaire beenmergaandoeningen mogen 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 door benigne etnische neutropenie (BEN); clozapine mag alleen worden gestart met goedkeuring van een hematoloog (zie de rubriek 'Patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN)').

#### Controle van het absoluut aantal neutrofielen (ANC)


De differentiële telling moet worden bepaald binnen 10 dagen voor het starten van de behandeling met clozapine om er zeker van te zijn dat alleen patiënten met een normaal ANC  $\geq 1500/\text{mm}^3$  [ $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ] clozapine zullen krijgen. Na de start van de behandeling met clozapine moet het ANC regelmatig worden gecontroleerd en wel wekelijks gedurende de eerste 18 weken, vervolgens maandelijks gedurende de volgende 34 weken. Na twaalf maanden moet het ANC om de twaalf weken worden gecontroleerd, als er in het eerste jaar geen neutropenie is voorgekomen. Na 24 maanden hoeft het ANC slechts eenmaal per jaar te worden bepaald, als er in de voorafgaande twee jaar geen neutropenie is voorgekomen. Als tijdens de behandeling lichte neutropenie is opgetreden en vervolgens gestabiliseerd en/of verdwenen is, moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.

De controle moet voortgezet worden tijdens de hele behandeling zoals hierboven uiteengezet, en gedurende 4 weken na geheel stopzetten van clozapine of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie hieronder 'Laag ANC'). Bij elk consult moet de patiënt eraan herinnerd worden onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als enige vorm van infectie, koorts, keelpijn, of andere griepachtige verschijnselen zich ontwikkelen. De differentiële telling moet onmiddellijk worden bepaald als symptomen of tekenen van infectie optreden.

#### Laag ANC

Als tijdens de behandeling met clozapine het ANC daalt tot waarden tussen  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), dan moeten hematologische controles ten minste tweemaal per week worden uitgevoerd totdat het ANC van de patiënt is gestabiliseerd binnen het bereik van  $1000$ – $1500/\text{mm}^3$  ( $1,0$ – $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), of hoger. Na stabilisatie en/of herstel moet het ANC gedurende de hele behandeling maandelijks worden gecontroleerd.

Onmiddellijk stopzetten van de behandeling met clozapine is vereist als het ANC lager is dan  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) gedurende de behandeling met clozapine. De differentiële telling moet dan dagelijks worden bepaald en patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op griepachtige symptomen of andere symptomen die kunnen duiden op een infectie.

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 8 van 27

Het wordt aangeraden om de hematologische waarden te bevestigen met twee bloedbeeldbepalingen op twee achtereenvolgende dagen. Clozapine moet echter worden stopgezet na de eerste bloedbepaling.

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

**Tabel 1.** Te nemen maatregelen met betrekking tot Clozapine Aurobindo op basis van de ANC-waarden voor de algemene populatie

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
	ANC/mm <sup>3</sup> (/l)	
	≥ 1500 (≥ 1,5x10 <sup>9</sup> )	Voortzetten van de behandeling met clozapine
	Tussen ≥ 1000 en < 1500 (≥ 1,0x10 <sup>9</sup> en < 1,5x10 <sup>9</sup> )	Voortzetten van de behandeling met clozapine, tweemaal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen, en vervolgens maandelijks na stabilisatie en/of herstel
	< 1000 (< 1,0x10 <sup>9</sup> )	De behandeling met clozapine onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische abnormaliteit is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

Als de behandeling met clozapine is stopgezet en ANC daalt tot onder 1000/mm<sup>3</sup> (1,0 × 10<sup>9</sup>/l), dan moet de behandeling van deze toestand worden begeleid door een ervaren hematoloog.

#### Patiënten met benigne etnische neutropenie (BEN)

Bij patiënten met bevestigde BEN is de gecorrigeerde ANC-drempelwaarde voor het starten of voortzetten van het gebruik van clozapine een ANC van ≥ 1 000/mm<sup>3</sup> (1,0 × 10<sup>9</sup>/l). Als het ANC tussen 500 en 999/mm<sup>3</sup> (0,5–0,9×10<sup>9</sup>/l) ligt, moet tweemaal per week controle plaatsvinden. De behandeling met clozapine moet worden gestaakt als het ANC lager is dan 500/mm<sup>3</sup> (0,5 × 10<sup>9</sup>/l).

**Tabel 2.** Te nemen maatregelen met betrekking tot clozapine op basis van de ANC-waarden voor BEN-patiënten

ANC/mm <sup>3</sup> (/l)	Te nemen maatregel
≥ 1 000 (≥ 1,0x10 <sup>9</sup> )	Behandeling met clozapine voortzetten.
500-999 (0,5x10 <sup>9</sup> -0,9x10 <sup>9</sup> )	Behandeling met clozapine voortzetten, tweemaal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen, en vervolgens maandelijks na stabilisatie en/of herstel.
< 500 (< 0,5x10 <sup>9</sup> )	Behandeling met clozapine onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat hematologische afwijking is hersteld, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 9 van 27

#### Stopzetten van de behandeling om hematologische redenen

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

Voorschrijvers wordt aangeraden om van alle patiënten de resultaten van bloedonderzoeken bij te houden en om stappen te ondernemen die noodzakelijk zijn om te voorkomen dat deze patiënten per ongeluk opnieuw worden blootgesteld. In geval van volledige stopzetting dienen patiënten gedurende vier weken wekelijks te worden gecontroleerd.

#### Stopzetten van de behandeling om andere redenen


Bij patiënten die clozapine langer dan twee jaar hebben gekregen zonder dat neutropenie is voorgekomen en bij wie de behandeling is onderbroken vanwege andere oorzaken dan neutropenie, hoeven het wekelijkse controleschema niet toe te passen en kunnen het schema hervatten dat vóór de onderbreking werd gebruikt, ongeacht de duur van de onderbreking (d.w.z. jaarlijkse controle). In geval van volledige stopzetting hoeven deze patiënten niet wekelijks te worden gecontroleerd gedurende vier weken.

Bij patiënten die clozapine tussen 18 weken en twee jaar of langer dan twee jaar hebben gekregen en die een voorgeschiedenis van lichte neutropenie hebben die niet tot onderbreking van de behandeling heeft geleid, evenals bij patiënten bij wie de behandeling langer dan 3 dagen maar korter dan 4 weken onderbroken is geweest, moet het ANC wekelijks worden gecontroleerd gedurende nog eens 6 weken. Als er geen hematologische afwijking optreedt, kan controle met tussenpozen van niet meer dan 4 weken worden hervat. Als de behandeling met clozapine 4 weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en moet de dosering opnieuw getitreerd worden (zie rubriek 4.2). In geval van volledige stopzetting dienen deze patiënten gedurende 4 weken wekelijks te worden gecontroleerd.

Tabel 3 hieronder geeft een overzicht van de ANC-controles na onderbreking van de behandeling met dit middel.

**Tabel 3.** ANC-controles bij hervatting van clozapine na onderbreking van de behandeling om andere (niet-hematologische) redenen

Duur van de behandeling vóór onderbreking	Neutropenie-episoden vóór onderbreking	Duur van de onderbreking	Aanbevolen ANC-controles
≥ twee jaar	nee	irrelevant	Schema vóór de onderbreking (d.w.z. jaarlijkse controle).
≥ twee jaar	ja	drie dagen tot < vier weken	Wekelijks gedurende zes weken. Indien na die periode geen hematologische afwijking optreedt, moeten controles met tussenpozen van niet meer dan vier weken plaatsvinden.
> 18 weken – twee jaar	ja/nee	drie dagen tot < vier weken	
≥ twee jaar	ja	≥ vier weken	Wekelijks gedurende de volgende 18 weken
> 18 weken – twee jaar	ja/nee	≥ vier weken	

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 10 van 27

			van de behandeling, vervolgens maandelijks. De dosis moet opnieuw worden getitreerd.
--	--	--	--

#### Andere voorzorgsmaatregelen

#### Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke afwijkingen van galactose-intolerantie, personen met totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Eosinofilie

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

#### Trombocytopenie

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


#### Cardiovasculaire aandoeningen

**Orthostatische hypotensie**, met of zonder syncope, kan optreden tijdens behandeling met clozapine. Zelden kan een collaps ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Zulke gevallen treden waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik van een benzodiazepine 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 beginnen met behandeling met clozapine 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 geassocieerd is 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 moet vermoed worden bij patiënten die in rust aanhoudende tachycardie hebben, met name tijdens de eerste twee maanden van de behandeling, en/of palpaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare vermoeidheid, dyspneu, tachypneu) 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 behandeling met clozapine onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog.

Bij patiënten die zijn gediagnosticeerd met cardiomyopathie tijdens behandeling met clozapine, is er mogelijkheid om mitralisklepinsufficiëntie te ontwikkelen. Mitralisklepinsufficiëntie is gemeld in gevallen van cardiomyopathie gerelateerd aan behandeling met clozapine. Deze gevallen van mitralisklepinsufficiëntie rapporteerden milde of matige mitrale regurgitatie op tweedimensionale echocardiografie (2D-Echo) (zie rubriek 4.8).

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 11 van 27

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

#### Myocardinfarct

Daarnaast zijn er post-marketing meldingen van **myocardinfarct**, waaronder gevallen met fatale afloop. 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.

#### QT-intervalverlenging

Net als met andere antipsychotica is voorzichtigheid vereist bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen of **QT-intervalverlenging** in de familie.

Net als met andere antipsychotica moet voorzichtigheid worden betracht als clozapine tegelijkertijd wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen.

#### Cerebrovasculaire bijwerkingen

Bij sommige atypische antipsychotica is een ongeveer driemaal zo hoog risico van **cerebrovasculaire bijwerkingen** waargenomen bij gerandomiseerde placebogecontroleerde klinische proeven bij dementiepatiënten. Het mechanisme dat aan de basis ligt van dat verhoogde risico, is niet bekend. Een verhoogd risico kan niet worden uitgesloten bij andere antipsychotica of bij andere patiëntenpopulaties. Clozapine dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met risicofactoren voor een beroerte.

#### Risico op trombo-embolie

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 (VTE) gemeld. Aangezien patiënten onder behandeling met antipsychotica zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor VTE, dienen alle mogelijke risicofactoren hiervoor voorafgaand aan en tijdens de behandeling met clozapine geïdentificeerd te worden en dienen er voorzorgsmaatregelen getroffen te worden.

#### Convulsies

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.

#### Anticholinerge effecten

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 in samenhang met clozapine verschillende gradaties van **remming van de darmperistaltiek**, variërend van **constipatie** tot **intestinale obstructie, fecale impactie, paralytische ileus, megacolon en intestinaal infarct/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-Parkinsonmiddelen), patiënten met een voorgeschiedenis van colonaandoeningen of een voorgeschiedenis van chirurgie van de onderbuik,

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 12 van 27

aangezien deze de situatie kunnen verergeren. Het is van belang dat constipatie wordt herkend en actief wordt behandeld.

#### Koorts

Tijdens de behandeling met clozapine 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 ANC. 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. Als de diagnose van MNS is bevestigd, dient de clozapinebehandeling onmiddellijk gestopt te worden en adequate medische interventie te worden toegepast.

#### Vallen

Clozapine Auro kan convulsies, slaperigheid, posturale hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit veroorzaken, wat kan leiden tot vallen en dientengevolge breuken of ander letsel. Voor patiënten met ziekten, aandoeningen of die geneesmiddelen gebruiken die deze effecten kunnen verergeren, moet een valrisico beoordelingen worden uitgevoerd bij het starten van een antipsychotische behandeling en dit moet regelmatig worden herhaald bij patiënten die 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

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 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 verminderde glucosetolerantie, en bij het opnieuw instellen van clozapine kwam die weer terug. 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 bloedglucosetests (nuchter) te ondergaan. Patiënten die symptomen van hyperglykemie vertonen tijdens de behandeling met atypische antipsychotica dienen bloedglucosetests (nuchter) te ondergaan. In sommige gevallen verdween de hyperglykemie zodra de atypische antipsychoticum 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 de behandeling met clozapine moet worden overwogen bij patiënten bij wie actieve medische behandeling van hyperglykemie heeft gefaald.

#### Dyslipidemie

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 13 van 27

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

#### Gewichtstoename

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

#### Rebound, ontweningsverschijnselen

Acute ontweningsverschijnselen zijn gemeld bij abrupt stopzetten van de behandeling met clozapine, daarom wordt geleidelijke beëindiging van de behandeling aangeraden. 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 cholinerge rebound, zoals overmatig zweten, hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree.

#### Speciale patiëntengroepen

##### Leverinsufficiëntie

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 behandeling met clozapine. Als de verhoging van de waarden klinisch relevant is (meer dan 3 maal de bovengrens van het normale bereik) of als symptomen van geelzucht optreden, moet de behandeling met clozapine worden stopgezet. De behandeling mag alleen worden hervat (zie 'Herstart 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 behandeling met clozapine 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.

##### Verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie:

Uit gegevens van twee grote observationele onderzoeken 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; en de oorzaak van dit 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**

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 14 van 27

#### Contra-indicatie bij gelijktijdig gebruik

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

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 het mogelijk versterkende effect van de sedatie.

#### Voorzorgen inclusief doseringsaanpassing


Clozapine kan de centrale effecten van CZS-depressiva zoals narcotica, antihistaminica en benzodiazepines versterken. Bijzondere aandacht is nodig wanneer behandeling met clozapine wordt gestart bij patiënten die een benzodiazepine of een ander psychotroop middel 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 voorkomen door aanpassing van de dosering.

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

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

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen 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 clozapine dosering te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Dit is belangrijker voor CYP1A2-remmers zoals cafeïne (zie hieronder), perazine en de selectieve serotonineheropnameremmer fluvoxamine. Sommige andere serotonineheropnameremmers zoals fluoxetine, paroxetine en in mindere mate sertraline zijn CYP2D6-remmers en als gevolg daarvan zijn belangrijke farmacokinetische interacties met clozapine minder waarschijnlijk. Farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers zoals azol-antimycotica, cimetidine, erytromycine en proteaseremmers zijn eveneens 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 doseringsaanpassing 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 5-daagse 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, wat kan leiden tot een toename in bijwerkingen.

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

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 15 van 27

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450-enzymen induceren, kan de plasmaconcentratie van clozapine verlagen, wat leidt tot een verminderde werkzaamheid. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de activiteit van cytochroom P450-enzymen 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 een verlaagde clozapine concentratie. De mogelijke werkzaamheidsvermindering van clozapine moet overwogen worden wanneer het wordt gebruikt in combinatie met deze middelen.

#### Overig

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

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

Gelijktijdige behandeling met clozapine en valproïnezuur kan het risico op neutropenie verhogen. Als gelijktijdig gebruik van clozapine met valproïnezuur noodzakelijk is, is zorgvuldige controle vereist.


Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met andere geneesmiddelen die cytochroom P450-iso-enzymen remmen of induceren. Met tricyclische antidepressiva, fentiazines en type 1C anti-aritmica, waarvan bekend is dat ze aan cytochroom P450 2D6 binden, zijn tot dusver geen klinisch relevante interacties waargenomen.

Net als bij andere antipsychotica moet voorzichtigheid worden betracht als clozapine tegelijkertijd wordt voorgeschreven met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen of de elektrolytenbalans verstoren.


Een overzicht van de meest belangrijk geachte geneesmiddelinteracties met clozapine zijn weergegeven in tabel 4 hieronder. Dit is geen volledige lijst.

**Tabel 4:** Verwijzing naar de meest voorkomende geneesmiddelinteracties met clozapine

Geneesmiddel	Interacties	Opmerkingen
Geneesmiddelen die de beenmergfunctie onderdrukken (bijv. carbamazepine, chlooramfenicol), sulfonamiden (bijv. co-trimoxazol), pyrazolon analgetica (bijv. fenybutazon), penicillamine, cytotoxica en langwerkende depotinjecties van antipsychotica.	Geven een interactie met verhoging van risico en/of ernst van beenmergonderdrukking.	Clozapine <b>mag niet gelijktijdig worden gebruikt</b> met andere middelen waarvan bekend is dat ze de beenmergfunctie onderdrukken (zie rubriek 4.3).
Benzodiazepines	Gelijktijdig gebruik kan het risico op circulatoire collaps vergroten, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand.	Hoewel het zelden voorkomt, wordt voorzichtigheid aangeraden wanneer deze geneesmiddelen samen worden gebruikt. Rapporten suggereren dat ademhalingsdepressie en -

<b>Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 121850, 121851, 121852</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2511      Pag. 16 van 27

		collaps meer waarschijnlijk zullen optreden aan het begin van het gebruik van deze combinatie of wanneer clozapine wordt toegevoegd aan een reeds ingesteld benzodiazepineregime.
Anticholinergica	Clozapine versterkt de werking van deze geneesmiddelen 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 door 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 van cognitieve en motorische prestatie bij gebruik in combinatie met deze geneesmiddelen.	Voorzichtigheid is geboden indien clozapine tegelijkertijd met andere CZS-actieve stoffen wordt gebruikt. Adviseer patiënten over de mogelijke additieve sedatieve effecten en waarschuw hen niet te rijden of machines te gebruiken.
Sterk eiwitgebonden middelen (bijv. warfarine en digoxine)	Clozapine kan een verhoging van de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen veroorzaken door hun verdringing uit de plasma-eiwitten.	Patiënten moeten gecontroleerd worden op het optreden van bijwerkingen samenhangend met deze geneesmiddelen, en indien nodig dienen de doseringen van de eiwitgebonden geneesmiddelen te worden aangepast.
Fenytöine	Toevoeging van fenytöine aan een behandeling met clozapine kan een verlaging van de plasmaconcentratie van clozapine veroorzaken.	Indien fenytöine moet worden gebruikt, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op verslechtering of heroptreden van psychotische symptomen.
Lithium	Gelijktijdig gebruik kan het risico op de ontwikkeling van maligne neurolepticasyndroom (MNS) vergroten.	Observeer voor tekenen en symptomen van MNS.
CYP1A2-inducerende geneesmiddelen (bijv. omeprazol)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegel verlagen.	De mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van clozapine moet overwogen

<b>Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 121850, 121851, 121852</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2511      Pag. 17 van 27

		worden.
CYP1A2-inhiberende geneesmiddelen (bijv. fluvoxamine, cafeïne, ciprofloxacine, perazine of hormonale anticonceptiva (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19))	Gelijktijdig gebruik kan de clozapinespiegel verhogen.	De mogelijkheid van toegenomen bijwerkingen. Voorzichtigheid moet ook worden betracht als het gelijktijdige gebruik van CYP1A2- of CYP3A4-inhiberende geneesmiddelen wordt gestaakt aangezien de clozapinespiegel dan kan dalen. Het effect van CYP 2C19 remming kan minimaal zijn.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Voor clozapine zijn er slechts beperkte klinische gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap. Dierproeven geven geen indicatie voor 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 worden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder clozapine) tijdens het derde trimester van de zwangerschap, lopen risico op bijwerkingen waaronder extrapiramidale verschijnselen en/of ontweningsverschijnselen na de geboorte, die kunnen variëren in ernst en duur. Er zijn meldingen geweest van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood, of eetstoornissen. Pasgeborenen moeten dan ook zorgvuldig worden gemonitord.

##### Borstvoeding

Dierproeven suggereren dat clozapine wordt uitgescheiden in moedermelk en een effect heeft op de zuigeling; 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 doseringen tot 40 mg/kg, overeenkomend met een humane dosering van 6,4 mg/kg of ongeveer een derde van de maximaal toelaatbare humane dosering bij volwassenen.


##### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

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

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

Vanwege het vermogen van clozapine om sedatie te veroorzaken en om de convulsiedrempel te verlagen, dienen activiteiten zoals het besturen van voertuigen of het bedienen van machines te worden vermeden, met name tijdens de eerste weken van de behandeling.

#### **4.8 Bijwerkingen**

<b>Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 121850, 121851, 121852</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2511      Pag. 18 van 27

### 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 van dit middel beperkt tot therapieresistente schizofrenie en psychose die optreedt tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaardbehandeling heeft gefaald (alleen voor de 25 en 100 mg tabletten.) Terwijl bloedbeeldcontrole 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 in een vroeg stadium kunnen worden gediagnosticeerd door zorgvuldige observatie en door vragen te stellen aan de patiënt, om morbiditeit en mortaliteit te voorkomen.

De meest ernstige bijwerkingen die werden ervaren 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 klinisch onderzoek blijkt dat een variërend deel van de patiënten die met clozapine werd behandeld (van 7,1% tot 15,6%) de behandeling werd stopgezet vanwege een bijwerking, waaronder 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 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 ANC verplicht (zie rubriek 4.4). In tabel 5 hieronder wordt de geschatte incidentie van agranulocytose voor elke behandelingsperiode met clozapine samengevat.

**Tabel 5:** Geschatte incidentie van agranulocytose<sup>1</sup>


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

<sup>1</sup>Uit het "UK Clozapine 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 waren blootgesteld aan clozapine voordat ze agranulocytose kregen. Als voorbeeld: 100.000 persoonsweken kan worden waargenomen bij 1.000 patiënten die 100 weken in het register stonden (100 x 1000 = 100.000), of bij 200 patiënten die 500 weken (200 x 500 = 100.000) in het register stonden voordat ze agranulocytose kregen.

De cumulatieve incidentie van agranulocytose in het "UK Clozapine 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

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 19 van 27

Verminderde glucosetolerantie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes mellitus is zelden gemeld tijdens behandeling met clozapine. Bij patiënten onder behandeling 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 enkele gevallen trad hyperglykemie weer op wanneer de behandeling weer werd ingesteld. Hoewel de meeste patiënten risicofactoren hadden voor niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus, is hyperglykemie ook gedocumenteerd bij patiënten zonder bekende risicofactoren (zie rubriek 4.4).

#### 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 myoklonieën 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 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 die waren behandeld met andere antipsychotica. Patiënten bij wie tardieve dyskinesie zich ontwikkelde met andere antipsychotica, trad verbetering op met clozapine.


#### Hartaandoeningen

Tachycardie en orthostatische 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 mogelijk ernstige gevolgen van een hart- of ademhalingsstilstand, is gemeld met clozapine.

Een minderheid van de patiënten die worden behandeld met clozapine ondervinden ECG-veranderingen die 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 de behandeling met clozapine. De klinische relevantie van deze veranderingen is onduidelijk. Dergelijke afwijkingen zijn echter waargenomen bij patiënten met myocarditis, en daarom moet er rekening mee gehouden worden.

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

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 20 van 27

Tekenen en symptomen van myocarditis of cardiomyopathie omvatten aanhoudende tachycardie in rust, palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare vermoeidheid, dyspneu, tachypneu), of symptomen die lijken op die van een myocardinfarct. 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 kregen.

#### Bloedvataandoeningen

Zeldzame gevallen van trombo-embolie zijn gemeld.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

#### Maagdarmstelselaandoeningen

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

#### Lever- en galaandoeningen

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van de leverenzymen en zelden hepatitis en cholestatische geelzucht kunnen optreden. Zeer zelden is fulminante levernecrose gemeld. Als een geelzucht zich ontwikkelt, moet de behandeling met clozapine worden stopgezet (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld.

#### Nieren- en urinewegaandoeningen

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

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zeldzame meldingen van priapisme zijn ontvangen.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen


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

Acute ontweningsverschijnselen zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm:

De tabel hieronder (Tabel 6) vat de bijwerkingen samen die zijn verzameld uit spontane meldingen en tijdens klinische studies.

**Tabel 6:** Schatting van de frequentie van bijwerkingen die optreden tijdens behandeling, verzameld uit spontane meldingen en klinisch onderzoek. De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie van optreden, waarbij de volgende conventie wordt gebruikt: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

<b>Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 121850, 121851, 121852</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2511      Pag. 21 van 27

soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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 WBC/neutropenie, eosinofilie, leukocytose

Soms: Agranulocytose

Zelden: Anemie

Zeer zelden: Trombocytopenie, trombocytemie

### **Immuunsysteemaandoeningen**

Niet bekend: Angio-oedeem\*, leukocytoclastische vasculitis\*, geneesmiddexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)\*

### **Endocriene aandoeningen**

Niet bekend: Pseudofeochromocytoom\*

### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Vaak: Gewichtstoename

Zelden: Diabetes mellitus, verminderde glucosetolerantie, obesitas\*

Zeer zelden: Hyperosmolair coma, ketoacidose, ernstige hyperglykemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie

### **Psychische stoornissen**

Vaak: Dysartrie

Soms: Dysfemie

Zelden: Agitatie, rusteloosheid

### **Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer vaak: Slaperigheid/sedatie, duizeligheid

Vaak: Toevallen/convulsies/myoklonieën, extrapiramidale symptomen, acathisie, tremor, stijfheid, hoofdpijn

Soms: Maligne neurolepticasyndroom

Zelden: Verwardheid, delirium

Zeer zelden: Tardieve dyskinesie, obsessieve compulsieve symptomen

Niet bekend: Cholinergisch syndroom (na plotselinge stopzetting)\*, EEG-veranderingen\*, pleurothotonus\*, rustelozebenenensyndroom\*

### **Oogaandoeningen**

Vaak: Wazig zien


### **Hartaandoeningen**

Zeer vaak: Tachycardie

Vaak: ECG-veranderingen

Zelden: Circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis/pericardiale effusie

Zeer zelden: Cardiomyopathie, hartstilstand

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511 Pag. 22 van 27

Niet bekend: Myocardinfarct\*, myocarditis\*, pijn op de borst/angina pectoris\*, atriale fibrillatie\*, palpataties\*, mitralisklepinsufficiëntie geassocieerd met clozapine gerelateerde cardiomyopatie\*

#### **Bloedvataandoeningen**

Vaak: Syncope, posturale 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 kan zijn, slaapapneusyndroom\*

Zeer zelden: Ademhalingsdepressie/ademhalingsstilstand

Niet bekend: Pleurale effusie\*, verstopte neus\*

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Zeer vaak: Constipatie, hypersalivatie

Vaak: Misselijkheid, braken, anorexie, droge mond

Zelden: Dysfagie

Zeer zelden: Intestinale obstructie/paralytische ileus/fecale impactie, vergroting van de parotisklier

Niet bekend: Megacolon\*, intestinaal infarct/ischemie\*, darmnecrose\*, \*\*, darmzweren \*,\*\*, en darmperforatie\*, \*\*, diarree\*, buikklachten/maagzuur/dyspepsie\*, colitis\*

#### **Lever- en galaandoeningen**

Vaak: Verhoogde leverenzymen

Zelden: Pancreatitis, hepatitis, cholestatische geelzucht

Zeer zelden: Fulminante levernecrose

Niet bekend: Leversteatose\*, levernecrose\*, hepatotoxiciteit\*, leverfibrose\*, levercirrose\*, leveraandoeningen waaronder leveraandoeningen die leiden tot levensbedreigende gevolgen zoals leverbeschadiging (lever, cholestatische en gemengd), leverfalen dat fataal kan zijn en levertransplantie\*.

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer zelden: huidreacties

Niet bekend: Pigmentatiestoornis\*

#### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Niet bekend: Rabdomyolyse\*, spierzwakte\*, spierspasmen\*, spierpijn\*, systemische lupus erythematodes\*

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Vaak: Urineretentie, urine-incontinentie

Zeer zelden: Turbulo-Interstitiële nefritis


Niet bekend: Nierfalen\*, enuresis nocturna\*

#### **Zwangerschap, perinatale periode en puerperium**

Niet bekend: Neonataal abstinentiesyndroom(zie 4.6)

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zeer zelden: Priapisme

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 23 van 27

Niet bekend: Retrograde ejaculatie\*

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Benigne hyperthermie, stoornissen in zweten/temperatuurregulatie, koorts, vermoeidheid

Zeer zelden: Plotseling onverklaarbaar overlijden

Niet bekend: Polyserositis\*

#### Onderzoeken

Zelden: Verhoogd creatinefosfokinase

#### Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: Vallen (geassocieerd met clozapine-geïnduceerde toevallen, slaperigheid, posturale hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit)\*

\* Bijwerkingen uit post-marketing ervaring via spontane meldingen en gevallen beschreven in de literatuur.

\*\* Deze bijwerkingen waren soms fataal.

Zeer zeldzame gevallen van ventriculaire tachycardie en QT-verlenging die verband kunnen houden met torsades de pointes zijn waargenomen, hoewel er geen bewezen oorzakelijk verband bestaat 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 ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

In gevallen van acute, al dan niet opzettelijke, overdosering met clozapine, met beschikbare informatie over de afloop, is de mortaliteit tot op heden ongeveer 12%. De meeste gevallen met dodelijke afloop werden geassocieerd met hartfalen of pneumonie als gevolg van aspiratie en traden op bij doseringen boven 2000 mg. Er zijn meldingen van patiënten die herstelden van een overdosering met meer dan 10.000 mg. Echter, bij een klein aantal volwassenen, voornamelijk personen die niet eerder waren blootgesteld aan clozapine, heeft zelfs de inname van doseringen van 400 mg al 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 zien, 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.

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 24 van 27

Symptomatische behandeling onder continue hartbewaking, bewaking van de ademhaling, controle van elektrolyten en het zuur-base-evenwicht. 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 de stof geen katalepsie en inhibeert het niet door apomorfine of amfetamine geïnduceerd stereotiep gedrag. Het heeft slechts een zwak dopamine-receptor-blokkerend effect op 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 het antipsychotische effecten uit bij schizofrene patiënten die resistent zijn voor behandeling met andere antipsychotica. 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 nog 44% extra 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 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 clozapine therapie zijn granulocytopenie en agranulocytose met een geschatte incidentie van respectievelijk 3% en 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, alleen voor de 25 en 100 mg tabletten (zie rubriek 4.1) en bij wie regelmatig bloedonderzoek kan worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten	RVG 121850, 121851, 121852	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2511      Pag. 25 van 27

### Absorptie

De absorptie van oraal toegediend clozapine bedraagt 90 tot 95%; absorptiesnelheid 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.

### Distributie

Wanneer het tweemaal per dag wordt gegeven, treden onder steady-state condities 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 desmethylmetaboliet 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; 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. In de urine en feces zijn slechts sporen van onveranderd geneesmiddel gevonden. Ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden 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 dosis-proportionele toenames in de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijdcurve (AUC), en in de maximale en minimale 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 reproductietoxiciteit, zie rubriek 4.6).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen:**

Lactosemonohydraat  
Maïzetmeel  
Povidon (K-30)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Talk

<b>Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 121850, 121851, 121852</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2511      Pag. 26 van 27

Magnesiumstearaat

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

HDPE-container: 2 jaar.

Blisterverpakking: 3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Clozapine Auro tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige PVC–Aluminiumfolie blisterverpakkingen en witte ondoorzichtige HDPE-container met polypropyleen sluiting en gevuld met katoen (9g/yard) om de leegte te vullen

### **Verpakkingsgrootten:**

*Blisterverpakkingen:* 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 250 en 1000 tabletten.

HDPE-container: 30, 50, 100 en 250 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Clozapine Auro 25 mg, tabletten: RVG 121850


Clozapine Auro 100 mg, tabletten: RVG 121851

Clozapine Auro 200 mg, tabletten: RVG 121852

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 november 2018

Datum van laatste verlenging: 19 september 2023

<b>Clozapine Auro 25, 100, 200 mg tabletten</b>	<b>RVG 121850, 121851, 121852</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2511      Pag. 27 van 27

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5 en 4.8: 16 oktober 2025