

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

- met schizofrenie die niet reageren op of intolerant zijn voor behandeling met antipsychotica medicatie, of met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1)
- die in het begin een normaal leukocytenpatroon hebben (aantal witte bloedcellen  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ )) en een absoluut neutrofielenaantal (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), en
- bij wie regelmatig het leukocytenaantal en het ANC kunnen worden bepaald als volgt: wekelijks tijdens de eerste 18 weken van de behandeling, en daarna ten minste iedere 4 weken gedurende de hele behandeling. Controle moet doorgaan gedurende de hele behandeling en tot 4 weken na volledig stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg (zie rubriek 4.4).

Voorschrijvende artsen dienen zich strikt te houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen. Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine Sandoz 200 mg krijgt, eraan worden herinnerd onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als een infectie van welke aard dan ook zich begint te ontwikkelen. Speciale aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten, zoals koorts of keelpijn, en aan andere tekenen van infectie, die op neutropenie kunnen duiden (zie rubriek 4.4).

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

### Myocarditis

Clozapine gaat gepaard 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 gemeld, doch zelden (zie rubriek 4.4).

Myocarditis of cardiomyopathie moet vermoed worden bij patiënten die in rust aanhoudende tachycardie hebben, met name in de eerste 2 maanden van de behandeling, en/of palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijvoorbeeld onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe) of symptomen die lijken op een myocardinfarct (zie rubriek 4.4).

Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg 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 rubriek 4.3 en 4.4).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clozapine Sandoz 200 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 200 mg clozapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 281,6 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

De tabletten zijn lichtgeel, langwerpig, met drie breukstrepen. De tabletten kunnen worden verdeeld in vier gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Therapieresistente schizofrenie

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

Therapieresistentie wordt gedefinieerd als de afwezigheid van bevredigende klinische verbetering ondanks het gebruik van adequate doseringen van ten minste twee verschillende antipsychotica, waaronder een atypisch antipsychoticum, voorgeschreven gedurende een adequate duur.

#### 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 behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg moet worden beperkt tot patiënten met een leukocytenaantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en een ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) binnen de gestandaardiseerde normaalwaarden.

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

Overschakelen van een eerdere antipsychotische behandeling naar Clozapine Sandoz 200 mg

In het algemeen wordt aanbevolen om Clozapine Sandoz 200 mg niet te gebruiken in combinatie met andere antipsychotica. Als behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg 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:

### *Start van de behandeling*

Eén of twee maal 12,5 mg op de eerste dag, gevolgd door één of twee maal 25 mg op de tweede dag. Als dit goed verdragen wordt, kan de dagelijkse dosis 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 kan zo nodig de dagelijkse dosis verder worden verhoogd in stappen van 50 tot 100 mg twee maal of, bij voorkeur, één maal per week.

### *Therapeutisch dosisbereik*

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

### *Maximale dosis*

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 hoger dan 450 mg/dag.

### *Onderhoudsdosis*

Na het bereiken van het maximale therapeutische effect kunnen veel patiënten op een lagere dosering 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 behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg 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).

### *Herstarten van de behandeling*

Bij patiënten die de laatste dosis Clozapine Sandoz 200 mg meer dan 2 dagen geleden hebben gekregen, moet de behandeling opnieuw worden gestart met één of twee maal 12,5 mg op de eerste dag. Als deze dosis goed verdragen wordt, is het mogelijk om de dosis sneller naar het therapeutische niveau te titreren 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.

### Speciale populaties

#### *Verminderde leverfunctie*

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen voorzichtig te zijn met Clozapine Sandoz 200 mg 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 Sandoz 200 mg bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar is nog niet vastgesteld. Clozapine Sandoz 200 mg 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 verhoging van de dosering tot 25 mg/dag.

### Aanvullende informatie

Clozapine Sandoz 200 mg tabletten zijn niet geschikt voor doseringsaanbevelingen lager dan 50 mg. Daarom dienen andere beschikbare producten met geschikte sterktes te worden gebruikt voor doseringen van 12,5 en 25 mg clozapine.

### Wijze van toediening

Clozapine Sandoz 200 mg wordt oraal toegediend.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid 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.
- Behandeling met clozapine mag niet tegelijk worden gestart met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze agranulocytose kunnen veroorzaken; gelijktijdig gebruik met depot antipsychotica moet worden afgeraden.
- Gestoorde beenmergfunctie.
- Epilepsie die niet onder controle is.
- Alcohol- en andere toxische psychosen, geneesmiddelenintoxicatie, comateuze toestanden.
- Circulatoire collaps en/of depressie van het centraal zenuwstelsel ongeacht de oorzaak.
- Ernstige nier- of hartaandoeningen (bijvoorbeeld myocarditis).
- Actieve leverziekte gepaard gaande met misselijkheid, anorexie of geelzucht; progressieve leverziekte, leverfalen.
- Paralytische ileus.

## **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 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:

- die in het begin normale leukocytenwaarden hebben (leukocytenaantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ )) en  $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), en
- bij wie regelmatige bepaling van het leukocytenaantal en ANC kan worden uitgevoerd, wekelijks in de eerste 18 weken en daarna ten minste eens in de 4 weken. De controle moet worden voortgezet gedurende de hele behandeling en tot 4 weken na het volledig stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg.

Voordat behandeling met clozapine wordt gestart, moeten patiënten eerst een bloedonderzoek (zie "agranulocytose" hierboven) en een lichamelijk onderzoek ondergaan en moet de voorgeschiedenis worden

bepaald. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte of abnormale bevindingen met betrekking tot het hart bij lichamelijk onderzoek moeten worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken, waaronder mogelijk een ECG, 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 moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten artsen zich ervan verzekeren dat de patiënt, naar hun beste weten, 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 is onmiddellijk stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg vereist als het leukocytenaantal lager is dan  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) of als het ANC lager is dan  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ). Patiënten bij wie clozapine is stopgezet vanwege een te laag leukocytenaantal of ANC, mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine Sandoz 200 mg krijgt, eraan worden herinnerd onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als er zich een infectie ontwikkelt. Bijzondere aandacht moet worden besteed aan griepachtige klachten zoals koorts of keelpijn en andere tekenen van infectie, die kunnen duiden op neutropenie. Patiënten en hun verzorgers moet worden verteld dat er onmiddellijk een bloedbeeldbepaling moet worden uitgevoerd als één of meerdere van deze symptomen optreden. Voorschrijvende artsen wordt aangeraden om van alle patiënten de resultaten van het bloedonderzoek bij te houden en om alle 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 mogen alleen worden behandeld als het voordeel opweegt tegen het risico. Zij moeten zorgvuldig worden onderzocht door een hematoloog voordat zij beginnen met Clozapine Sandoz 200 mg.

Speciale aandacht moet worden besteed aan patiënten met een laag leukocytenaantal door benigne etnische neutropenie; Clozapine Sandoz 200 mg kan alleen worden gestart met goedkeuring van een hematoloog.

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

Het leukocytenaantal en differentiële telling moeten worden bepaald binnen 10 dagen voor het starten van de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg om er zeker van te zijn dat alleen patiënten met een normaal leukocytenaantal en ANC (leukocytenaantal  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) en ANC  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) het geneesmiddel zullen krijgen. Na de start van de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg moeten regelmatig leukocytenaantal en ANC worden uitgevoerd en wekelijks worden gecontroleerd in de eerste 18 weken, en daarna ten minste eens per 4 weken.

De controle moet voortgezet worden tijdens de hele behandeling en gedurende 4 weken na geheel stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie onder "Laag leukocytenaantal/ANC"). Bij elk consult moet de patiënt eraan herinnerd worden onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als enige infectie, koorts, keelpijn of andere griepachtige verschijnselen zich ontwikkelen. Leukocytenaantal en differentiële telling moeten onmiddellijk worden bepaald als een symptoom of teken van infectie optreedt.

### Laag leukocytenaantal/ANC

Als tijdens de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg het leukocytenaantal daalt tot waarden tussen  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) en  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) of als het ANC daalt tot waarden tussen  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) en  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ), dan moet hematologische controle ten minste twee maal per week worden uitgevoerd totdat leukocytenaantal en ANC van de patiënt zijn gestabiliseerd binnen het bereik  $3000-3500/\text{mm}^3$  ( $3,0-3,5 \times 10^9/l$ ) respectievelijk  $1500-2000/\text{mm}^3$  ( $1,5-2,0 \times 10^9/l$ ), of hoger.

Onmiddellijk stopzetten van de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg is verplicht als het leukocytenaantal lager is dan  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) of als het ANC lager is dan  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) tijdens de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg. Het leukocytenaantal en differentiële telling 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 door de twee bepalingen op twee opeenvolgende dagen te doen. Clozapine Sandoz 200 mg moet echter worden stopgezet na de eerste bloedbepaling.

Na stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg is hematologische controle vereist totdat hematologisch herstel is opgetreden.

**Tabel 1**

Aantal bloedcellen		Vereiste actie
Leukocytenaantal/ $\text{mm}^3$ (l)	ANC/ $\text{mm}^3$ (l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Voortzetten van de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg
Tussen $\geq 3000$ en $< 3500$ ( $\geq 3,0 \times 10^9$ en $< 3,5 \times 10^9$ )	Tussen $\geq 1500$ en $< 2000$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ en $< 2,0 \times 10^9$ )	Voortzetten van de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg, twee maal per week het bloed testen totdat aantallen stabiliseren of toenemen
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	De behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg onmiddellijk stopzetten, het bloed dagelijks testen totdat de hematologische abnormaliteit is verdwenen, controleren op infectie. De patiënt niet opnieuw blootstellen.

**Als Clozapine Sandoz 200 mg is stopgezet en er treedt een verdere daling op van het leukocytenaantal tot onder  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) of het ANC daalt tot onder  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/l$ ), dan moet de behandeling van deze toestand worden begeleid door een ervaren hematoloog.**

#### Stopzetten van de behandeling om hematologische redenen

Patiënten bij wie Clozapine Sandoz 200 mg is stopgezet vanwege een te laag leukocytenaantal of ANC (zie hierboven), mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan clozapine.

Voorschrijvende artsen 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.

#### Stopzetten van de behandeling om andere redenen

Bij patiënten die Clozapine Sandoz 200 mg langer dan 18 weken hebben gekregen en bij wie de behandeling langer dan 3 dagen maar korter dan 4 weken onderbroken is geweest, moeten het leukocytenaantal en ANC wekelijks worden gecontroleerd gedurende nog eens 6 weken. Als er geen hematologische afwijkingen optreden, kan controle met tussenpozen van niet meer dan 4 weken worden hervat. Als de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg 4 weken of langer onderbroken is geweest, is wekelijkse controle vereist gedurende de volgende 18 weken van de behandeling en moet de dosis opnieuw getitreerd worden (zie rubriek 4.2).

#### Andere voorzorgsmaatregelen

##### Dit geneesmiddel bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat natrium.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, d.w.z. in wezen “natrium-vrij”.

##### Eosinofilie

In het geval van **eosinofilie** wordt stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg aanbevolen als het eosinofielen aantal stijgt tot boven  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ); behandeling mag pas opnieuw worden gestart nadat het eosinofielen aantal 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 Sandoz 200 mg 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 Sandoz 200 mg. Zelden kan een collaps ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Zulke gevallen treden waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines of andere psychotrope geneesmiddelen (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 Sandoz 200 mg streng medisch toezicht nodig.

Analyse van veiligheidsgegevens wijst erop dat het gebruik van clozapine gepaard gaat met een verhoogd risico op **myocarditis**, met name tijdens, maar niet beperkt tot, de eerste twee maanden van de behandeling. Sommige gevallen van myocarditis hadden een fatale afloop. **Pericarditis/pericardiale effusie** en **cardiomyopathie** zijn eveneens gemeld in samenhang met het gebruik van clozapine. Onder deze meldingen waren eveneens fatale gevallen. Myocarditis of cardiomyopathie moet vermoed worden bij patiënten die in rust aanhoudende tachycardie hebben, met name in de eerste twee maanden van de behandeling, en/of palpaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijvoorbeeld onverklaarde moeheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die op een myocardinfarct lijken. 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 Sandoz 200 mg onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog.

Bij patiënten die reeds met Clozapine Sandoz 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 bij de dementiepopulatie met enkele atypische antipsychotica werd ongeveer een 3-voudige 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

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

Gevalen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld met antipsychotica. Aangezien patiënten, die behandeld worden met antipsychotica, vaak niet-erfelijke risicofactoren voor VTE vertonen, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE vastgesteld te worden vóór en tijdens behandeling met clozapine en voorzorgsmaatregelen dienen genomen te worden.

#### Toevallen

Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie moeten zorgvuldig worden geobserveerd tijdens de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg 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** gemeld zijn, variërend van **constipatie** tot **intestinale obstructie, fecale impactie, 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-Parkinsonmiddelen), patiënten met een voorgeschiedenis van colonaandoeningen of



een voorgeschiedenis van chirurgie van de onderbuik, aangezien deze de situatie kunnen verergeren. Het is van belang dat constipatie wordt herkend en actief behandeld.

#### Koorts

Tijdens de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg 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 hij gepaard gaan met een toename of afname van het leukocytenaantal. Patiënten met koorts moeten zorgvuldig worden onderzocht om de mogelijkheid van een onderliggende infectie of de ontwikkeling van agranulocytose uit te sluiten. In aanwezigheid van hoge koorts moet de mogelijkheid van een **maligne neurolepticasyndroom** (MNS) worden overwogen. Als de diagnose van MNS is bevestigd, dient de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg onmiddellijk gestopt te worden en adequate medische interventie 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 antipsychotische behandeling en dient herhaald te worden wanneer patiënten langdurig met antipsychotica worden behandeld.

#### Metabole veranderingen

Atypische antipsychotica, waaronder Clozapine Sandoz 200 mg, 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 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 Sandoz 200 mg, ongewenste veranderingen in lipiden gezien. 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 Sandoz 200 mg, is gewichtstoename waargenomen. Het wordt aanbevolen het gewicht te controleren.

### Rebound, ontwenningverschijnselen

Acute ontwenningverschijnselen zijn gemeld bij abrupt stopzetten van clozapine, daarom wordt geleidelijke beëindiging van de behandeling aangeraden. Als abrupt stopzetten noodzakelijk is (bijvoorbeeld 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 populaties

#### *Verminderde leverfunctie*

Clozapine Sandoz 200 mg mag worden toegediend aan patiënten met stabiele pre-existerende leveraandoeningen, maar leverfunctietesten moeten regelmatig worden uitgevoerd. Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd bij patiënten bij wie symptomen van mogelijke **leverdysfunctie**, zoals misselijkheid, braken en/of 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, moet de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg 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 Sandoz 200 mg.

#### *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 Sandoz 200 mg 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

Gegevens van twee grote observatieonderzoeken hebben aangetoond dat ouderen met dementie die met antipsychotica worden behandeld, een iets groter risico lopen op overlijden dan ouderen die niet behandeld worden. Er zijn onvoldoende gegevens om een gefundeerde schatting te maken van de exacte grootte van het risico, en de oorzaak van het gestegen risico is niet bekend.

Clozapine wordt niet erkend voor de behandeling van gedragsstoornissen die samenhangen met dementie.

### Clozapine bevat lactose en natrium

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

### Contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze in belangrijke mate de beenmergfunctie kunnen onderdrukken, mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Clozapine Sandoz 200 mg (zie rubriek 4.3).

Langwerkende depot antipsychotica (die een myelosuppressief potentieel hebben) mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Clozapine Sandoz 200 mg 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 Sandoz 200 mg worden gebruikt vanwege het mogelijke versterkende effect op sedatie.

### Voorzorgsmaatregelen, inclusief dosisaanpassing

Clozapine kan de centrale effecten van CZS-depressiva zoals narcotica, antihistaminica en benzodiazepines versterken. Bijzondere aandacht is nodig wanneer behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg wordt gestart bij patiënten die een benzodiazepine of een ander psychotropicum krijgen. Deze patiënten kunnen een verhoogd risico hebben op een circulatoire collaps, die in zeldzame gevallen ernstig kan zijn en kan leiden tot een hart- en/of ademhalingsstilstand. Het is niet duidelijk of hart- of ademhalingscollaps kan worden 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- $\alpha$ -adrenerge eigenschappen kan Clozapine Sandoz 200 mg het bloeddrukverhogende effect van norepinefrine of andere middelen met voornamelijk  $\alpha$ -adrenerge werking verlagen en het drukverhogende effect van epinefrine 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 clozapinedosis te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Dit is belangrijker voor CYP 1A2 remmers zoals coffeïne (zie verder), perazine en de selectieve serotonineheropnameremmer fluvoxamine. Sommige andere serotonineheropnameremmers zoals fluoxetine, paroxetine en in mindere mate sertraline zijn CYP 2D6 inhibitoren en als gevolg daarvan zijn significante farmacokinetische interacties met clozapine minder waarschijnlijk. Farmacokinetische interacties met CYP 3A4 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 CYP 1A2, CYP 3A4 en CYP 2C19. 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 coffeïne-inname en na een 5-daagse coffeïne-vrije periode bijna 50% lager is, kunnen wijzigingen in de clozapinedosering nodig zijn als het coffeïnegebruik verandert. In geval van abrupt stoppen met roken kan de plasmaconcentratie van clozapine toenemen, wat kan leiden tot een toename van 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.

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 CYP 1A2-induceerders, zoals omeprazol, kunnen leiden tot een verlaagde clozapineconcentratie. De mogelijke vermindering van de werkzaamheid van clozapine moet overwogen worden wanneer het wordt gebruikt in combinatie met deze middelen.

#### Andere

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

Zeldzame maar ernstige meldingen van toevallen, waaronder optreden van toevallen bij niet-epileptische patiënten, en geïsoleerde gevallen van delirium wanneer Clozapine Sandoz 200 mg 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.

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

Net als voor andere antipsychotica geldt, moet voorzichtigheid worden betracht wanneer clozapine wordt voorgeschreven samen 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 wordt gegeven in tabel 2 hieronder. De lijst is niet volledig.

**Tabel 2: Meest voorkomende geneesmiddelinteracties met clozapine**

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Interacties</b>	<b>Opmerkingen</b>
Geneesmiddelen die de beenmergfunctie onderdrukken (bijvoorbeeld carbamazepine, chlooramfenicol), sulfonamides (bijvoorbeeld co-trimoxazol), pyrazolon analgetica (bijvoorbeeld fenybutazon), penicillamine, cytotoxica en langwerkende depot injecties van antipsychotica	Interactie verhoogt het risico op en/of de ernst van beenmergonderdrukking	Clozapine Sandoz 200 mg <b>mag niet gebruikt worden</b> tegelijkertijd met andere actieve stoffen waarvan bekend is dat ze de beenmergfunctie onderdrukken (zie rubriek 4.3)
Benzodiazepines	Gelijktijdig gebruik kan het risico op circulatoire collaps verhogen, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand	Hoewel het zelden voorkomt, wordt voorzichtigheid aangeraden wanneer deze geneesmiddelen samen worden gebruikt. Rapporten wijzen erop dat ademhalingsdepressie en -collaps vaker optreden aan het begin van deze combinatie of wanneer

		Clozapine Sandoz 200 mg wordt toegevoegd aan een reeds ingesteld benzodiazepineregime
Anticholinergica	Clozapine versterkt de werking van deze geneesmiddelen door een additieve anticholinerge werking	Patiënten observeren voor anticholinerge bijwerkingen, bijvoorbeeld constipatie, voornamelijk bij gebruik om hypersalivatie te helpen beheersen
Antihypertensiva	Clozapine kan de hypotensieve effecten van deze geneesmiddelen versterken door de sympathomimetisch antagonistische werking	Voorzichtigheid is geboden indien clozapine tegelijkertijd met antihypertensiva wordt gebruikt. Patiënten moeten gewezen worden op het gevaar van hypotensie, voornamelijk tijdens de periode van initiële dosistitratie
Alcohol, MAOI's, CZS-depressiva, waaronder narcotica en benzodiazepines	Toegenomen centrale effecten. Additieve CZS depressie en interferentie met cognitieve en motorische prestatie bij gebruik in combinatie met deze geneesmiddelen	Voorzichtigheid is geboden indien clozapine tegelijkertijd met andere CZS-actieve stoffen wordt gebruikt. Informeer patiënten over de mogelijke additieve sedatieve effecten en waarschuw hen niet te rijden of machines te gebruiken
Sterk eiwitgebonden geneesmiddelen (bijvoorbeeld 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
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een clozapinebehandeling kan een verlaging van de plasmaconcentratie van clozapine veroorzaken	Indien fenytoïne 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 het maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen	Let op op tekenen en symptomen van MNS
CYP 1A2-inducerende geneesmiddelen (bijvoorbeeld omeprazol)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapineconcentratie verlagen	De mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van clozapine moet in gedachten worden
CYP 1A2-remmers bijvoorbeeld fluvoxamine, cafeïne, ciprofloxacine, perazine of hormonale anticonceptiva (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapineconcentratie verhogen	De bijwerkingen kunnen toenemen. Voorzichtigheid is ook geboden bij beëindiging van gelijktijdige behandeling met CYP 1A2 of CYP 3A4-inhiberende geneesmiddelen, omdat de clozapineconcentratie 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. Dierstudies geven geen indicatie voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Terughoudendheid moet worden betracht bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

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

### Borstvoeding

Dierproeven wijzen erop dat clozapine wordt uitgescheiden in de moedermelk en een effect heeft bij de zuigeling; daarom mogen moeders die Clozapine Sandoz 200 mg 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 de normale menstruatie kan optreden als gevolg van de omschakeling van andere antipsychotica naar Clozapine Sandoz 200 mg. 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 het vermogen van Clozapine Sandoz 200 mg om sedatie te veroorzaken en om de convulsiedrempel te verlagen, dienen activiteiten zoals rijden of het bedienen van machines te 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 van clozapine beperkt tot therapieresistente schizofrenie. Hoewel bloedcontrole een essentieel onderdeel is van de zorg voor patiënten die clozapine krijgen, moet de arts zich ook bewust zijn van andere zeldzame maar ernstige bijwerkingen die alleen in een vroeg stadium kunnen worden gediagnosticeerd door zorgvuldige observatie en door vragen te stellen aan de patiënt, teneinde morbiditeit en mortaliteit te voorkomen.

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 uit klinisch onderzoek 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 Sandoz 200 mg. Hoewel agranulocytose in het algemeen reversibel is na stopzetten van de behandeling, kan het leiden tot sepsis met mogelijk een fatale afloop. Omdat onmiddellijk stopzetten van de behandeling nodig is ter voorkoming van ontwikkeling van een levensbedreigende agranulocytose, is controle van het leukocytenaantal verplicht (zie rubriek 4.4). In tabel 3 wordt de geschatte incidentie van agranulocytose voor elke behandelingsperiode met Clozapine Sandoz 200 mg samengevat.

**Tabel 3: 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> Ervaring uit het "UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry" tussen 1989 en 2001.

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

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

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Verminderde glucosetolerantie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes mellitus is zelden gerapporteerd tijdens behandeling met clozapine. Bij patiënten onder behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg zonder voorgeschiedenis van hyperglykemie is in zeer zeldzame gevallen ernstige hyperglykemie gemeld, soms met ketoacidose/hyperosmolair coma tot gevolg. De glucosespiegels normaliseerden bij de meeste patiënten na stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg en in een paar 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 waargenomen zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn o.a. slaperigheid/sedatie en duizeligheid.

Clozapine kan EEG-veranderingen veroorzaken, waaronder spike en wave complexen. Het verlaagt de convulsiedrempel dosisafhankelijk en kan myoclonieën of gegeneraliseerde aanvallen induceren. Deze symptomen treden waarschijnlijk eerder op bij snelle dosisverhogingen en bij patiënten met pre-existerende epilepsie. In deze gevallen moet de dosering worden verlaagd en zo nodig anticonvulsieve behandeling worden gestart. Carbamazepine moet worden vermeden vanwege het risico op beenmergdepressie, en bij andere anticonvulsieve geneesmiddelen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie. In zeldzame gevallen kan een delirium optreden bij patiënten die worden behandeld met Clozapine Sandoz 200 mg.

Zeer zelden is tardieve dyskinesie gemeld bij patiënten op Clozapine Sandoz 200 mg die waren behandeld met andere antipsychotica. Patiënten bij wie tardieve dyskinesie optrad met andere antipsychotica, verbeterden op Clozapine Sandoz 200 mg.

#### Hartaandoeningen

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

Een minderheid van de patiënten die worden behandeld met Clozapine Sandoz 200 mg, ondervindt ECG-veranderingen die lijken op die gezien met andere antipsychotica, waaronder onderdrukking van het S-T-segment en afvlakking of inversie van T-golven, die normaliseren na stopzetten van Clozapine Sandoz 200 mg. De klinische betekenis van deze veranderingen is niet duidelijk. 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 meeste gevallen van myocarditis traden op in de eerste 2 maanden na starten van de behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg. 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 in rust, palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijvoorbeeld onverklaarde moeheid, dyspneu, tachypneu), of symptomen die lijken op een myocardinfarct. Andere symptomen die aanwezig kunnen zijn in aanvulling op de bovengenoemde zijn griepachtige symptomen.

Plotseling, onverklaard 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 Sandoz 200 mg kregen.

#### Bloedvataandoeningen

Zeldzame gevallen van veneuze trombo-embolie zijn gemeld.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zeer zelden is ademhalingsdepressie of -stilstand, met of zonder circulatoire collaps, voorgekomen (zie rubriek 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 Sandoz 200 mg gepaard gaan met dysfagie. Aspiratie van ingenomen voedsel kan optreden bij patiënten met dysfagie of als gevolg van acute overdosering.

#### Lever- en galaandoeningen

Voorbijgaande, asymptomatische verhoging van de leverenzymen en zelden hepatitis en cholestatiche icterus kunnen optreden. Zeer zelden is fulminante levernecrose gemeld. Als zich icterus ontwikkelt, moet Clozapine Sandoz 200 mg worden stopgezet (zie rubriek 4.4). In zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld.

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Geïsoleerde gevallen van acute interstitiële nefritis zijn gemeld in samenhang met behandeling met Clozapine Sandoz 200 mg.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zeldzame rapporten van priapisme zijn ontvangen.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Gezamenlijk van maligne neurolepticasyndroom (MNS) zijn gemeld bij patiënten die Clozapine Sandoz 200 mg kregen, als monotherapie of in combinatie met lithium of andere CZS-actieve stoffen.

Acute ontwenningssverschijnselen zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Tabellijst met bijwerkingen:

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

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

Bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie, volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden bepaald aan de hand van de beschikbare gegevens).

<b>Infecties en parasitaire aandoening</b> Niet bekend	Sepsis*
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> Vaak	Leukopenie/verminderd leukocytenaantal/neutropenie, eosinofilie, leukocytose
Soms	Agranulocytose
Zelden	Anemie
Zeer zelden	Trombocytopenie, trombocytemie

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b> Niet bekend	Angio-oedeem*, leukocytoclastische vasculitis*, uitslag door medicatie met eosinofilie en systematische symptomen (DRESS)
<b>Endocriene stoornissen</b> Niet bekend	Pseudofeochromocytoom*
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> Vaak  Zelden  Zeer zelden	Gewichtstoename  Verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, obesitas*  Ketoacidose, hyperosmolaire coma, ernstige hyperglykemie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie
<b>Psychische stoornissen</b> Vaak  Soms  Zelden	Dysartrie  Dysfemie  Rusteloosheid, agitatie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> Zeer vaak  Vaak  Soms  Zelden  Zeer zelden  Niet bekend	Slaperigheid/sedatie, duizeligheid  Hoofdpijn, tremor, stijfheid, acathisie, extrapiramidale symptomen, toevallen/convulsies/myoclonieën  Maligne neurolepticasyndroom  Verwardheid, delirium  Tardieve dyskinesie, obsessieve-compulsieve symptomen  Cholinerg syndroom (na abrupt stoppen)*, veranderingen in EEG*, pleurothotonus*, rusteloze benen syndroom*
<b>Oogaandoeningen</b> Vaak	Wazig zien
<b>Hartaandoeningen</b> Zeer vaak  Vaak  Zelden  Zeer zelden  Niet bekend	Tachycardie  ECG-veranderingen  Circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis/pericardiale effusie  Cardiomyopathie, hartstilstand  Myocardinfarct soms fataal*, **, myocarditis*, **, pijn op de borst/angina pectoris*. atriale fibrillatie*, palpitaties*, mitralisklepinsufficiëntie geassocieerd met clozapine gerelateerde cardiomyopathie*

<p><b>Bloedvataandoeningen</b>          Vaak          Zelden          Niet bekend</p>	<p>Hypertensie, posturale hypotensie, syncope          Trombo-embolie          Hypotensie*, Veneuze trombo-embolie</p>
<p><b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>          Zelden          Zeer zelden          Niet bekend</p>	<p>Aspiratie van ingenomen voedsel, pneumonie en ontsteking van de onderste luchtwegen die fataal kan zijn, slaap-apneu syndroom*          Ademhalingsdepressie/stilstand          Pleura-effusie*, verstopte neus*</p>
<p><b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>          Zeer vaak          Vaak          Zelden          Zeer zelden          Niet bekend</p>	<p>Constipatie, hypersalivatie          Misselijkheid, braken, anorexie, droge mond          Dysfagie          Vergroting van de parotis, darmobstructie/paralytische ileus/fecale impactie          Megacolon*, **, darminfarct/ischemie*, **, darmnecrose*, **, darmzweren*, **, darmperforatie*, **, diarree*, buikklachten/maagzuur/dyspepsie*, colitis*</p>
<p><b>Lever- en galaandoeningen</b>          Vaak          Zelden          Zeer zelden          Niet bekend</p>	<p>Verhoogde leverenzymen          Hepatitis, cholestatische icterus, pancreatitis          Fulminante levernecrose          Leversteatose*, levernecrose*, hepatotoxiciteit*, leverfibrose*, levercirrose*, leveraandoeningen waaronder die hepatische gebeurtenissen die leiden tot levensbedreigende situaties, zoals leverbeschadiging (lever, cholestatisch en gemengd), leverfalen wat fataal kan zijn en levertransplantatie*</p>
<p><b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>          Zeer zelden          Niet bekend</p>	<p>Huidreacties          Pigmentatiestoornis*</p>
<p><b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>          Niet bekend</p>	<p>Rhabdomyolyse, spierzwakte*, spierspasmen*, spierpijn*, systemische lupus erythematoses*</p>
<p><b>Nier- en urinewegaandoeningen</b></p>	

Vaak	Urine-incontinentie, urineretentie
Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Niet bekend	Nachtelijk bedplassen*, nierfalen*
<b>Zwangerschap, perinatale periode en puerperium</b>	
Niet bekend	Neonataal onttrekkingssyndroom (zie rubriek 4.6)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer zelden	Priapisme
Niet bekend	Retrograde ejaculatie*
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	Vermoeidheid, koorts, benigne hyperthermie, stoornis in zweet/temperatuurregulatie
Zeer zelden	Plotseling onverklaard overlijden
Niet bekend	Polyserositis*
<b>Onderzoeken</b>	
Zelden	Verhoogd CPK
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	
Soms	Valpartijen (geassocieerd met clozapine geïnduceerde toevallen, slaperigheid, orthostatische hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit)*

\* De volgende bijwerkingen zijn afgeleid uit post-marketing ervaring uit spontane meldingen en literatuur gevallen.

\*\* Deze bijwerkingen waren soms fataal.

Zeer zeldzame gevallen van ventriculaire tachycardie en QT-verlenging, mogelijk in samenhang met torsades de pointes, zijn gezien, hoewel er geen vaststaand 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](http://www.lareb.nl).

#### **4.9 Overdosering**

In gevallen van acute, al dan niet opzettelijke, overdosering met Clozapine Sandoz 200 mg waarvoor informatie over de afloop beschikbaar is, is de mortaliteit tot op heden ongeveer 12%. De meeste gevallen met dodelijke afloop hingen samen met hartfalen of pneumonie als gevolg van aspiratie en traden op bij doseringen boven 2000 mg. Er zijn meldingen van patiënten die herstelden van een overdosering met meer dan 10.000 mg. Echter, bij een klein aantal volwassenen, voornamelijk personen die niet eerder waren

blootgesteld aan Clozapine Sandoz 200 mg, 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.

### Symptomen

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

### Behandeling

Er zijn geen specifieke antidota voor Clozapine Sandoz 200 mg.

Maagspoelen en/of toediening van geactiveerde kool binnen 6 uur na inname van Clozapine Sandoz 200 mg. Het is niet waarschijnlijk dat peritoneale dialyse en hemodialyse effectief zijn. Symptomatische behandeling onder continue hartbewaking, bewaking van de ademhaling, controle van elektrolyten en zuur-basebalans. Het gebruik van epinefrine moet worden vermeden bij de behandeling van hypotensie vanwege de mogelijkheid van een “omgekeerd epinefrine-effect”.

Nauwgezet medisch toezicht is noodzakelijk gedurende ten minste 5 dagen vanwege de mogelijkheid van late reacties.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antipsychotica; Diazepines, oxazepines en thiazepines, ATC-code: N05A H02

### Werkingsmechanisme

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

In farmacologische experimenten induceert de verbinding geen katalepsie en inhibeert het niet door apomorfine of amfetamine geïnduceerd stereotiep gedrag. Het heeft slechts een zwak dopamine-receptor-blokkerend effect op D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> en D<sub>5</sub> receptoren, maar een sterk effect op de D<sub>4</sub> receptor.

### Farmacodynamische effecten

Clozapine heeft sterk anti- $\alpha$ -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 geneesmiddelen. In zulke gevallen is, voornamelijk in kortetermijn-studies, aangetoond dat clozapine effectief is in het verbeteren van zowel positieve als negatieve schizofrene symptomen. In een open klinische studie, uitgevoerd bij 319 therapieresistente patiënten behandeld gedurende 12 maanden, werd een klinisch relevante verbetering waargenomen bij 37% van de patiënten binnen de eerste week van behandeling en bij nog 44% extra aan het einde van de 12 maanden. De verbetering was gedefinieerd als ongeveer 20% reductie van de

uitgangswaarde 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 weinig of geen prolactineverhoging, zodat bijwerkingen zoals gynaecomastie, amenorroe, galactorroe en impotentie vermeden worden.

Mogelijk ernstige bijwerkingen van clozapinetherapie zijn granulocytopenie en agranulocytose met een geschatte incidentie van respectievelijk 3% en 0.7%. Gezien dit risico moet het gebruik van clozapine worden beperkt tot patiënten die therapieresistent zijn (zie rubriek 4.1) en bij wie regelmatig bloedonderzoek kan worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4 en 4.8).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### 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

Clozapine wordt bijna volledig gemetaboliseerd voor excretie door CYP 1A2 en CYP 3A4 en enigszins door CYP 2C19 en CYP 2D6. Van de belangrijkste metabolieten blijkt alleen de desmethyl metaboliet 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 uitgescheiden en 30% in de feces.

### Lineariteit/niet-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**

Natriumzetmeelglycolaat (type A)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Maïszetmeel  
Microkristallijne cellulose  
Natriumlaurylsulfaat  
Povidon (K25)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

De tabletten zijn verpakt in een doos in PVC/aluminium) blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere

Nederland

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

RVG 35271

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2007

Datum van laatste verlenging: 13 maart 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 4.8: 10 juli 2020