

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

- met schizofrenie die niet reageren op of intolerant zijn voor behandeling met antipsychotica, of met een psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën falen (zie rubriek 4.1).
- die een initieel normaal leukocytenpatroon hebben (aantal witte bloedcellen $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$) en het absoluut aantal neutrofielen (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 behandeling. Controle moet doorgaan gedurende de behandeling en tot 4 weken na volledig stopzetting van Clozapine Sandoz (zie rubriek 4.4).

De voorschrijvende artsen moeten de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen strikt naleven. Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine Sandoz 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 wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op myocarditis dat in zeldzame gevallen fataal is. Het verhoogd risico op myocarditis is het meest uitgesproken in de eerste 2 maanden van de behandeling. Fatale gevallen van cardiomyopathie werden ook zelden gemeld (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 palpitations, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bv. onverklaarde vermoeidheid, dyspnoe, tachypnoe) of symptomen die lijken op die van een myocardinfarct (zie rubriek 4.4).

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

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clozapine Sandoz 25 mg tabletten

Clozapine Sandoz 50 mg tabletten

Clozapine Sandoz 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 mg clozapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 35,2 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet bevat 50 mg clozapine .

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 70,4 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet bevat 100 mg clozapine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 140,8 mg lactose (als monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

25 mg tabletten:

Ronde, lichtgele t breukslijn aan de ene zijde en gemarkeerd met de inscriptie "C 25". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

50 mg tabletten:

Ronde, lichtgele breuklijn aan de ene zijde en gemarkeerd met de inscriptie "C 50". De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

100 mg tabletten:

Ronde, lichtgele, met een klaverbladmotief.

De tablet kan 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.

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

Psychose tijdens het verloop van de ziekte van Parkinson

Clozapine 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 iedere patiënt moet de laagst effectieve dosering gebruikt worden. 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 clozapine behandeling moet worden beperkt tot die 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 gestandaardiseerde normaalwaarden.

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

Overschakelen van een eerder antipsychotische behandeling naar clozapine

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

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Therapieresistente schizofrene patiënten

Start van de behandeling

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

Maximale dosis

Om een volledig therapeutisch effect te krijgen heeft een klein aantal patiënten mogelijk een hogere dosering nodig, waarbij voorzichtig verhogingen (niet hoger dan 100) toegestaan zijn tot 900 mg/dag. Er moet echter rekening worden gehouden met de mogelijkheid van toegenomen bijwerkingen (met name toevallen) bij een dosering hoger dan 450 mg/dag.

Onderhoudsdosis

Nadat het maximale therapeutische effect is bereikt kunnen vele patiënten op lagere doseringen worden ingesteld. Daarom wordt een voorzichtige neerwaartse titratie aanbevolen. De behandeling moet worden voortgezet gedurende ten minste 6 maanden. Als de dagdosering niet meer dan 200 mg bedraagt, kan één toediening per dag, 's avonds volstaan.

Beëindigen van de behandeling

In het geval van een geplande beëindiging van de clozapine behandeling wordt een geleidelijke dosisvermindering over een periode van 1 tot 2 weken aanbevolen. Als abrupt stopzetten noodzakelijk is, moet de patiënt zorgvuldig worden geobserveerd op het optreden van ontweningsverschijnselen (zie rubriek 4.4).

Herstarten van de behandeling

Bij patiënten die de laatste dosis clozapine meer dan 2 dagen geleden hebben gekregen, moet de behandeling opnieuw worden gestart met 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 dat wordt aanbevolen voor de initiële behandeling. Echter, bij elke patiënt die eerder een ademhalings- of hartstilstand heeft ondervonden tijdens de initiële behandeling (zie rubriek 4.4), maar die met succes werd getitreerd naar een therapeutische dosis, moet hertitreren met extreme voorzichtigheid gebeuren.

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

Start van de behandeling

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

Therapeutisch dosisbereik

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

Maximale dosering

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

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

Onderhoudsdosis

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

Beëindigen van de behandeling

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

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

Bijzondere populaties

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een verminderde leverfunctie dienen voorzichtig te zijn met clozapine en dienen regelmatig leverfunctietesten te laten uitvoeren (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

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

Patiënten van 60 jaar of ouder

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

Wijze van toediening

Clozapine Sandoz 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 bloedonderzoeken 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.
- Ongecontroleerde epilepsie.
- Alcoholische en andere toxische psychosen, geneesmiddelenintoxicatie, comateuze toestanden.
- Circulatoire collaps en/of depressie van het centraal zenuwstelsel ongeacht de oorzaak.
- Ernstige nier- of hartaandoening (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 het absolute aantal neutrofielen (ANC). De volgende voorzorgsmaatregelen zijn daarom verplicht en moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met officiële aanbevelingen.

Vanwege het risico gerelateerd aan Clozapine Sandoz is het gebruik ervan beperkt tot patiënten bij wie behandeling is aangewezen zoals vermeld 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 ANC $\geq 2000 /\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$) en
- bij wie regelmatig een bepaling van het leukocytenaantal en ANC kan worden uitgevoerd, wekelijks in de eerste 18 weken en vervolgens ten minste eens in de 4 weken. De controle moet worden voortgezet gedurende de behandeling en tot 4 weken na het volledig stopzetten van Clozapine Sandoz.

Voordat een behandeling met clozapine wordt gestart, moeten patiënten eerst een bloedonderzoek (zie “agranulocytose”) en een lichamelijk onderzoek ondergaan en moet de voorgeschiedenis worden bepaald. Patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte of abnormale bevindingen met betrekking tot het hart bij lichamelijk onderzoek moeten worden doorverwezen naar een specialist voor andere onderzoeken, die een ECG kunnen omvatten, en de patiënt mag alleen behandeld worden indien de verwachte voordelen duidelijk opwegen tegen de risico’s (zie rubriek 4.3). De behandelend arts moet het uitvoeren van een ecg vóór de behandeling in overweging nemen.

De voorschrijvende artsen moeten zich strikt houden aan de noodzakelijke veiligheidsmaatregelen.

Voordat de behandeling wordt gestart, moeten artsen zich, naar hun beste weten, ervan verzekeren dat de patiënt niet eerder hematologische bijwerkingen heeft ondervonden door clozapine, waardoor het stopzetten ervan noodzakelijk was. Voorschriften mogen niet worden afgegeven voor periodes die langer zijn dan de tijd tussen twee bloedbeeldbepalingen.

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

Bij elk bezoek moet een patiënt die Clozapine Sandoz 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 aan andere tekenen van infectie, die zouden kunnen wijzen op neutropenie. De patiënten en hun zorgverleners moeten worden geïnformeerd dat er onmiddellijk een bloedbeeldbepaling moet worden uitgevoerd in het geval één of meerdere van deze symptomen optreden. Voorschrijvende artsen wordt aangeraden om van alle patiënten de resultaten van het bloedonderzoek bij te houden en om alle noodzakelijke stappen te ondernemen om te voorkomen dat deze patiënten in de toekomst per ongeluk opnieuw worden blootgesteld.

Patiënten met een voorgeschiedenis van primaire beenmergaandoeningen kunnen alleen worden behandeld als het voordeel opweegt tegen het risico. Zij moeten zorgvuldig worden onderzocht door een hematoloog voordat zij een behandeling starten met Clozapine Sandoz.

Bijzondere aandacht moet worden besteed aan patiënten met een laag leukocytenaantal vanwege benigne etnische neutropenie; Clozapine Sandoz kan slechts worden gestart met goedkeuring van een hematoloog.

Controle van het aantal leukocyten (WBC) en absolute aantal neutrofielen (ANC) Leukocytenaantal en differentiatie moeten binnen 10 dagen voor het starten van de Clozapine Sandoz behandeling worden bepaald 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 $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)) Clozapine Sandoz krijgen. Na de start van de Clozapine Sandoz behandeling moeten het leukocytenaantal en ANC de eerste 18 weken wekelijks worden gecontroleerd, en daarna ten minste eens per vier weken.

De controle moet voortgezet worden tijdens de behandeling en gedurende 4 weken na de volledige stopzetting van Clozapine Sandoz of totdat hematologisch herstel heeft plaatsgevonden (zie “Laag

Leukocytenaantal/ANC” hieronder). Bij elk bezoek moet de patiënt eraan herinnerd worden onmiddellijk contact op te nemen met de behandelend arts als enige infectie, koorts, keelpijn of andere griepachtige verschijnselen optreden. Leukocytenaantal en differentiatie moeten onmiddellijk worden bepaald als een symptoom of teken van infectie optreedt.

Laag aantal WBC/neutrofielen

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

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

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

Tabel 1

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

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

Stopzetting van de behandeling om hematologische redenen

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

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

Stopzetting van de behandeling om andere redenen

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

Andere voorzorgsmaatregelen

Eosinofilie

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

Trombocytopenie

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

Cardiovasculaire aandoeningen

Orthostatische hypotensie, met of zonder syncope, kan optreden tijdens de Clozapine Sandoz behandeling. Zelden kan een collaps ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Zulke gevallen treden waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines of een ander psychotroop geneesmiddel (zie rubriek 4.5) en tijdens initiële titratie gepaard gaande met snelle dosisverhogingen; in zeer zeldzame gevallen kunnen deze zelfs na de eerste dosis optreden. Daarom hebben patiënten die starten met Clozapine Sandoz, streng medisch toezicht nodig. Controle van de bloeddruk in staande en zittende houding is noodzakelijk tijdens de eerste weken van behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

Analyse van de 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 bij het gebruik van clozapine. Onder deze meldingen waren eveneens fatale gevallen. Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die in rust aanhoudende tachycardie hebben, met name tijdens de eerste twee maanden van de behandeling, en/of palpitaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijvoorbeeld onverklaarde 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 Clozapine Sandoz behandeling 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 postmarketing meldingen van **myocardinfarct**, dat fataal kan zijn. 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.

Verlenging van het QT-interval

Evenals met andere antipsychotica is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening of familiale voorgeschiedenis 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.

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

Epilepsieaanvallen

Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie moeten zorgvuldig worden geobserveerd tijdens de behandeling met Clozapine Sandoz aangezien dosisgerelateerde convulsies zijn gemeld. In zulke gevallen moet de dosering worden verlaagd (zie rubriek 4.2) en indien nodig moet een behandeling met een anti-epilepticum 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 **geslotenhoekglaucoom**. Waarschijnlijk is het toe te schrijven aan de anticholinerge eigenschappen dat clozapine gepaard gaat met **remmingen van de darmperistaltiek**, variërend van **constipatie** tot **darmobstructie, fecale impactie** en **paralytische ileus, megacolon en intestinaal infarct/ischemie** (zie rubriek 4.8). In zeldzame gevallen hadden deze een fatale afloop. Speciale aandacht is nodig bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze constipatie veroorzaken (met name geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zoals bepaalde antipsychotica, antidepressiva en anti-Parkinsonmiddelen), bij patiënten met een voorgeschiedenis van colonaandoeningen of chirurgie van de onderbuik aangezien deze de situatie kunnen verergeren. Het is van belang dat constipatie wordt herkend en actief behandeld.

Koorts

Tijdens de Clozapine Sandoz behandeling kunnen patiënten voorbijgaande **temperatuurverhogingen** boven 38°C optreden, met de hoogste incidentie binnen de eerste 3 weken van de behandeling. Deze koorts is in het algemeen goedaardig. Soms kan de koorts gepaard gaan met een toename of afname van het leukocytenaantal. Patiënten met koorts moeten zorgvuldig worden onderzocht om de mogelijkheid van een onderliggende infectie of de ontwikkeling van agranulocytose uit te sluiten. In aanwezigheid van hoge koorts moet de mogelijkheid van een **maligne neurolepticasyndroom**

(MNS) worden overwogen. Als de diagnose van MNS is bevestigd, dient de behandeling met clozapine onmiddellijk gestopt te worden en adequate medische interventie te worden toegepast.

Vallen

Clozapine kan epilepsieaanvallen, slaperigheid, posturale hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit veroorzaken die kan leiden tot vallen met fracturen of andere letsels tot gevolg. Bij patiënten met aandoeningen, situaties of medicatie die deze effecten mogelijk uitlokken, moet een beoordeling van het risico op vallen gebeuren wanneer de behandeling met antipsychotica wordt opgestart en dient dit herhaald te worden bij patiënten die een langdurige behandeling met antipsychotica krijgen.

Metabole veranderingen

Atypische antipsychotica, zoals 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 gerapporteerd tijdens de behandeling met clozapine. Een mechanisme voor deze mogelijk relatie is nog niet opgehelderd. Gevallen van ernstige hyperglykemie met ketoacidose of hyperosmolair coma zijn zeer zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hyperglykemie, sommige gevallen hadden een fatale afloop. Wanneer follow-upgegevens beschikbaar waren, resulteerde stopzetten van clozapine meestal in een verbetering van de verminderde glucosetolerantie en trad het weer op bij het opnieuw instellen van clozapine. Patiënten met een vastgestelde diagnose van diabetes mellitus die gestart zijn met atypische antipsychotica dienen regelmatig gecontroleerd te worden op verslechtering van de glucosewaarde. Patiënten met risicofactoren voor diabetes mellitus (bijvoorbeeld obesitas, familiale voorgeschiedenis van diabetes) die beginnen met de behandeling met atypische antipsychotica, dienen bij aanvang bloedglucosetesten (nuchter) te ondergaan. Patiënten die symptomen van hyperglykemie vertonen tijdens de behandeling met atypische antipsychotica dienen bloedglucosetesten (nuchter) te ondergaan. In sommige gevallen verdween de hyperglykemie zodra de atypische antipsychotica-behandeling werd gestopt; bij sommige patiënten moest echter de behandeling tegen diabetes voortgezet worden, ondanks dat de behandeling met het verdachte geneesmiddel werd stopgezet. Het stopzetten van clozapine moet worden overwogen bij patiënten bij wie actieve medische behandeling van hyperglykemie heeft gefaald.

Dyslipidemie

Er zijn bij patiënten die werden behandeld met atypische antipsychotica, inclusief clozapine, ongewenste veranderingen in lipiden 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, is gewichtstoename waargenomen. Het wordt aanbevolen het gewicht te controleren.

Rebound-, ontwenningverschijnselen

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

Speciale populaties

Verminderde leverfunctie

Clozapine mag worden toegediend aan patiënten met stabiele voorafbestaande leveraandoeningen, maar leverfunctietesten moeten regelmatig worden uitgevoerd. Leverfunctietesten moeten worden uitgevoerd bij patiënten die symptomen van mogelijke **leverdysfunctie** zoals nausea, braken en/of anorexie ontwikkelen tijdens de behandeling met clozapine. 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 worden stopgezet. De behandeling mag alleen worden hervat (zie “Hervatten van de behandeling” onder rubriek 4.2) als de resultaten van de leverfunctietesten normaal zijn. In deze 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 de Clozapine Sandoz behandeling en er zijn meldingen van tachycardie, die kan aanhouden. Patiënten van 60 jaar en ouder, met name die met een gecompromitteerde cardiovasculaire functie, kunnen gevoeliger zijn voor deze effecten.

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

Toegenomen mortaliteit bij oudere mensen met dementie

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

Clozapine Sandoz bevat lactose en natrium.

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

Dit geneesmiddel 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 van gelijktijdig gebruik

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

Langwerkende depot antipsychotica (die een myelosuppressieve werking hebben) mogen niet gelijktijdig gebruikt worden met Clozapine Sandoz, 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 worden gebruikt vanwege een mogelijk versterking van de sedatie.

Voorzorgen inclusief dosisaanpassing

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

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

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

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen, waarvan bekend is dat ze de activiteit van bepaalde cytochroom P450-iso-enzymen remmen, kan de concentratie van clozapine verhogen; het kan dan nodig zijn om de clozapinedosis te verlagen om bijwerkingen te voorkomen. Dit is belangrijker voor CYP1A2-remmers zoals cafeïne (zie verder), perazine en de selectieve serotonineheropnameremmer fluvoxamine. Sommige van de andere serotonineheropnameremmers zoals fluoxetine en paroxetine en in mindere mate sertraline zijn CYP2D6-remmers en daardoor zijn belangrijke farmacokinetische interacties met clozapine minder waarschijnlijk. Ook farmacokinetische interacties met CYP3A4-remmers zoals azol antimycotica, cimetidine, erytromycine en proteaseremmers zijn onwaarschijnlijk, hoewel er enkele zijn gerapporteerd.

Hormonale anticonceptiva (waaronder combinaties van oestrogeen en progesteron of progesteron alleen) zijn remmers van CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C19. Afhankelijk van de individuele medische noodzaak kan daarom een dosisaanpassing van clozapine nodig zijn wanneer het gebruik van hormonale anticonceptie gestart of beëindigd wordt.

Omdat de plasmaconcentratie van clozapine wordt verhoogd door cafeïne-inname en verlaagd met bijna 50% na een 5-daagse cafeïnevrije periode, kunnen wijzigingen in de clozapinedosering nodig zijn als de gewoontes van het cafeïne verbruik veranderen. In geval van abrupt stoppen met roken, kan de plasmaconcentratie van clozapine toenemen, wat kan leiden tot een toename van de bijwerkingen.

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

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze cytochroom P450 enzymen kunnen 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 kunnen induceren en waarmee interacties met clozapine zijn gemeld, zijn bijvoorbeeld carbamazepine (mag niet samen met clozapine worden gebruikt wegens het myelosuppressieve potentieel), fenytoïne en rifampicine. Geneesmiddelen die het CYP 1A2 induceren zoals omeprazol kunnen leiden tot verlaagde clozapineconcentraties. De mogelijke vermindering van de werkzaamheid van clozapine moet in gedachten gehouden worden wanneer het wordt gebruikt in combinatie met deze geneesmiddelen.

Andere

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

Er bestaan zeldzame maar ernstige meldingen van epilepsieaanvallen, waaronder het voor het eerst optreden van convulsies bij niet-epileptische patiënten, en geïsoleerde gevallen van delirium wanneer

clozapine tegelijk met valproïnezuur werd toegediend. Deze effecten zijn mogelijk het gevolg van een farmacodynamische interactie, maar het mechanisme daarvan is nog niet opgehelderd.

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

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

Een overzicht gegeven van de meest belangrijk geachte geneesmiddeleninteracties met clozapine wordt gegeven in tabel 2 hieronder. De lijst is niet volledig.

Tabel 2: Meest voorkomende geneesmiddelinteracties met clozapine

Geneesmiddel	Interacties	Opmerkingen
Geneesmiddelen die de beenmergfunctie onderdrukken (bijvoorbeeld carbamazepine, chlooramfenicol), sulfonamiden (bijvoorbeeld cotrimoxazol), pyrazolon analgetica (bijvoorbeeld fenybutazon), penicillamine, cytostatica en langwerkende depot injecties van antipsychotica)	Geven een interactie met verhoging van risico op en/of ernst van beenmergonderdrukking	Clozapine Sandoz mag niet gelijktijdig worden gebruikt met andere middelen waarvan bekend is dat ze de beenmergfunctie onderdrukken (zie rubriek 4.3)
Benzodiazepines	Gelijktijdig gebruik kan het risico op circulatoire collaps verhogen, wat kan leiden tot hart- en/of ademhalingsstilstand	Hoewel het zelden voorkomt, wordt voorzichtigheid aangeraden wanneer deze geneesmiddelen samen worden gebruikt. Meldingen suggereren dat ademhalingsdepressie en collaps vaker optreden bij de start van deze combinatie of wanneer Clozapine Sandoz wordt toegevoegd aan een reeds ingesteld benzodiazepineregime.
Anticholinergica	Clozapine versterkt de werking van deze middelen door een additieve anticholinerge werking	Patiënten observeren op anticholinerge bijwerkingen, bijvoorbeeld constipatie, vooral bij gebruik voor hypersalivatiebeheersing
Antihypertensiva	Clozapine kan de hypotensieve effecten van deze geneesmiddelen versterken vanwege de sympathomimetische antagonistische werking	Voorzichtigheid is geboden indien clozapine tegelijkertijd met antihypertensiva wordt gebruikt. Patiënten moeten gewezen worden op de risico's van hypotensie, voornamelijk tijdens de periode van initiële dosistitratie.
Alcohol, MAOI's, CZS-depressiva, waaronder narcotica en benzodiazepines	Toegenomen centrale effecten. Additieve CZS-depressie en interferentie	Voorzichtigheid indien clozapine tegelijk met andere CZS-actieve middelen wordt gebruikt. Informeer

	met cognitief en motorisch functioneren bij gebruik in combinatie met deze geneesmiddelen	patiënten over mogelijke additieve sedatieve effecten en waarschuw hun niet auto te rijden of machines te gebruiken
Sterk eiwitgebonden geneesmiddelen (bijvoorbeeld warfarine en digoxine)	Clozapine kan een verhoging in de plasmaconcentratie van die geneesmiddelen veroorzaken door verdringing van de plasma-eiwitten	Patiënten moeten gecontroleerd worden op het optreden van bijwerkingen, verbonden met deze middelen, en indien nodig dient de dosering van het eiwitgebonden middel te worden aangepast
Fenytoïne	Toevoeging van fenytoïne aan een clozapinebehandeling kan een verlaging van de clozapine plasmaconcentratie veroorzaken	Indien fenytoïne moet worden gebruikt, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op een verslechtering of een heroptreden van psychotische symptomen
Lithium	Gelijktijdig gebruik kan het risico op de ontwikkeling van het maligne neurolepticasyndroom (MNS) verhogen	Observeer op tekenen en symptomen van MNS
CYP1A2-inducerende geneesmiddelen (bijvoorbeeld omeprazol)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapineconcentratie verlagen	Een mogelijk verminderde werkzaamheid moet in gedachten gehouden worden
CYP1A2-inhiberende geneesmiddelen (bijv. fluvoxamine, cafeïne, ciprofloxacine, perazine of hormonale anticonceptiva) (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Gelijktijdig gebruik kan de clozapineconcentratie verhogen	Een mogelijke toename van bijwerkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij beëindiging van gelijktijdig gebruik van CYP1A2- of CYP3A4-inhiberende geneesmiddelen aangezien er een afname van de clozapinespiegel kan optreden. Het effect van CYP2C19-remming kan minimaal zijn.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Pasgeborenen 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, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood en voedingsstoornissen.

Pasgeborenen moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Dierproeven suggereren dat clozapine wordt uitgescheiden in de moedermelk en een effect heeft bij het zogende kind; daarom mogen moeders die Clozapine Sandoz 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 van vruchtbare leeftijd

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

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

Omdat Clozapine sedatie kan veroorzaken en de convulsiedrempel kan verlagen, dienen activiteiten zoals autorijden of bedienen van machines te worden vermeden, met name tijdens de eerste weken van de behandeling.

4.8. Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Voor het grootste deel is het bijwerkingsprofiel van clozapine te voorspellen uit zijn farmacologische eigenschappen. Een belangrijke uitzondering is de neiging om agranulocytose te veroorzaken (zie rubriek 4.4). Vanwege dit risico is het gebruik van clozapine beperkt tot therapieresistente schizofrenie en psychose die optreedt tijdens het beloop van de ziekte van Parkinson, in die gevallen waar standaardbehandeling heeft gefaald.

Bloedonderzoek is een essentieel onderdeel van de zorg voor patiënten die clozapine krijgen, maar de arts moet zich bewust zijn van andere zeldzame maar ernstige bijwerkingen die alleen in een vroeg stadium kunnen worden gediagnosticeerd door zorgvuldige observatie en ondervraging van de patiënt teneinde morbiditeit en mortaliteit te voorkomen.

De meest ernstigste bijwerkingen bij het gebruik van clozapine zijn agranulocytose, epilepsie, 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 redenen 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 een onmiddellijk stopzetten van de behandeling nodig is ter voorkoming van ontwikkeling van een levensbedreigende agranulocytose, is controle van het leukocytenaantal verplicht (zie rubriek 4.4). In tabel 3 wordt de geschatte incidentie van agranulocytose voor elke periode van de clozapinebehandeling samengevat.

Tabel 3: geraamde incidentie van agranulocytose¹

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

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

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

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Een verminderde glucosetolerantie en/of ontwikkeling of exacerbatie van diabetes mellitus is zelden gerapporteerd tijdens de behandeling met clozapine. Bij patiënten op clozapine zonder voorgeschiedenis van hyperglykemie is in zeer zeldzame gevallen ernstige hyperglykemie gemeld, soms met ketoacidose/hyperosmolair coma tot gevolg. De glucosespiegels normaliseerden bij de meeste patiënten na stopzetten van clozapine en in een paar gevallen trad hyperglykemie weer op wanneer de behandeling weer werd ingesteld. Hoewel de meeste patiënten risicofactoren hadden voor niet-insulineafhankelijke diabetes (type 2), is hyperglykemie ook gedocumenteerd bij patiënten zonder bekende risicofactoren (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

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

Clozapine kan eeg-veranderingen veroorzaken, waaronder spike en wavecomplexen. Het verlaagt de epilepsiedrempel op een dosisafhankelijk manier en kan myoclonieën of veralgemeende epilepsieaanvallen veroorzaken. Deze symptomen treden waarschijnlijk eerder op bij snelle dosisverhogingen en bij 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 beenmergsuppressie, en bij andere anti-epileptische geneesmiddelen moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een farmacokinetische interactie. In zeldzame gevallen kan delirium optreden bij patiënten die worden behandeld met clozapine.

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

Hartaandoeningen

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

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

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

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

Tekenen en symptomen van myocarditis of cardiomyopathie zijn o.a. aanhoudende tachycardie in rust, palpitations, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijvoorbeeld onverklaarde vermoeidheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die lijken op die van een myocardinfarct. Andere symptomen die naast de bovengenoemde aanwezig kunnen zijn, omvatten griepachtige symptomen.

Plotseling onverklaarbaar overlijden kan optreden bij psychiatrische patiënten die conventionele antipsychotica krijgen, maar ook bij onbehandelde psychiatrische patiënten. Deze overlijdens zijn zeer zelden gemeld bij patiënten die clozapine krijgen.

Bloedvataandoeningen

Er zijn zeldzame gevallen van trombo-embolie gemeld.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maag-darmstelselaandoeningen

Constipatie en hypersalivatie zijn zeer vaak waargenomen, en nausea en braken vaak. Zeer zelden kan ileus voorkomen (zie rubriek 4.4). Zelden kan clozapinebehandeling gepaard gaan met dysfagie. Aspiratie van ingenomen voedsel kan optreden bij patiënten met dysfagie of als gevolg van acute overdosering.

Lever- en galaandoeningen

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

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zeldzame meldingen van priapisme zijn ontvangen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Acute ontweningsreacties zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

Tabel 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 de behandeling, verzameld uit spontane meldingen en tijdens klinische onderzoek

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

Infecties en parasitaire aandoening Niet bekend	sepsis*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Vaak	Leukopenie/verminderd aantal leukocyten/neutropenie, eosinofilie, leukocytose
Soms	Agranulocytose
Zelden	Anemie
Zeer zelden	Trombocytopenie, trombocytemie
Immuunsysteemaandoeningen Niet bekend	Angio-oedeem*, leukocytoclastische vasculitis*, Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Endocriene stoornissen Niet bekend	Pseudofeochromocytoom*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak	Gewichtstoename
Zelden	Gestoorde glucosetolerantie, diabetes mellitus, obesitas*
Zeer zelden	Ketoacidose, hyperosmolair coma, ernstige hyperglykemie, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie
Psychische stoornissen Vaak	Dysartrie
Soms	Dysfemie
Zelden	Rusteloosheid, agitatie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak	Slaperigheid/sedatie, duizeligheid
Vaak	Hoofdpijn, tremor, stijfheid, acathisie, extrapiramidale symptomen, epilepsie/convulsies/myoclonieën
Soms	Maligne neurlepticasyndroom (MNS) Verwardheid, delirium

Zelden	Tardieve dyskinesie, obsessieve compulsieve verschijnselen Cholinerg syndroom (na plotse stopzetting)*, veranderingen in EEG*, pleurothotonus*, rustelozebenenensyndroom*
Zeer zelden	
Niet bekend	
Oogaandoeningen Vaak	Wazig zien
Hartaandoeningen Zeer vaak	Tachycardie
Vaak	Ecg-veranderingen
Zelden	Circulatoire collaps, aritmieën, myocarditis, pericarditis/pericardiale effusie
Zeer zelden	Cardiomyopathie, hartstilstand
Niet bekend	Myocardinfarct *, ** myocarditis *, **, pijn op de borst/angina pectoris*, atriale fibrillatie*, palpitaties*, mitralisklepinsufficiëntie geassocieerd met clozapine gerelateerde cardiomyopathie*
Bloedvataandoeningen Vaak	Hypertensie, posturale hypotensie, syncope
Zelden	Trombo-embolie
Niet bekend	Hypotensie*, Veneuze trombo-embolie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen Zelden	Aspiratie van ingeslikt voedsel, pneumonie en onderste luchtweginfectie, die fataal zou kunnen zijn, slaapapneusyndroom*
Zeer zelden	Ademhalingsdepressie/-stilstand
Niet bekend	Pleurale effusie*, verstopte neus*
Maagdarmsstelselaandoeningen Zeer vaak	Constipatie, hypersalivatie
Vaak	Nausea, braken, anorexie, droge mond
Zelden	Dysfagie
Zeer zelden	Vergroting van de parotis, darmobstructie/paralytische ileus/fecale impactie
Niet bekend	Megacolon*, **, intestinaal infarct/ischemie*, **, intestinale necrose*, ** en darmperforatie*, **, diarree*, buikklachten/maagzuur/dyspepsie*, colitis*
Lever- en galaandoeningen Vaak	Verhoogde leverenzymen

Zelden	Hepatitis, cholestatische icterus, pancreatitis
Zeer zelden	Fulminante levernecrose
Niet bekend	Leversteatose*, levernecrose*, hepatotoxiciteit*, leverfibrose*, levercirrose*, leveraandoeningen waaronder die hepatische gebeurtenissen die leiden tot levensbedreigende gevolgen zoals leverbeschadiging (lever, cholestatische en gemengd), leverfalen, dat fataal kan zijn, en levertransplantatie*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer zelden	Huidreacties
Niet bekend	Pigmentatiestoornis*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Rhabdomyolyse*, spierzwakte, spierspasmen, spierpijn*, systemische lupus erythematodes*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Urine-incontinentie, urineretentie
Zeer zelden	Tubulointerstitiële nefritis
Niet bekend	Nierfalen*, enuresis nocturna*
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	
Niet bekend	Neonataal stopzettingssyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden	Priapisme
Niet bekend	Retrograde ejaculatie*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid, koorts, benigne hyperthermie, stoornis in zweten/temperatuurregulatie
Zeer zelden	Plotselinge onverklaarbaar overlijden
Niet bekend	Polyserositis*
Onderzoeken	
Zelden	Verhoogd CPK
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Soms	Vallen (geassocieerd met clozapine geïnduceerde epilepsieaanvallen, slaperigheid, posturale hypotensie, motorische en sensorische instabiliteit)*

* Bijwerkingen uit post-marketingervaring via spontane meldingen en gevallen beschreven in de literatuur.

** Deze bijwerkingen waren soms dodelijk.

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

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

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

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.

Maagspoeling en/of toediening van geactiveerde kool binnen de eerste 6 uur na inname van clozapine. Het is niet waarschijnlijk dat peritoneale en haemodialyse effectief zijn.

Symptomatische behandeling onder continue hartbewaking, bewaking van de ademhaling, controle van elektrolyten en zuur-basenevenwicht. Het gebruik van noradrenaline 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 groep: Antipsychotica, diazepines, oxazepines en thiazepines.

ATC-code: N05A H02

Werkingsmechanisme

Van clozapine is aangetoond dat het een antipsychotische stof is die verschillend is dan de klassieke antipsychotica. In farmacologische experimenten, induceert de verbinding geen katalepsie en remt het niet door apomorfine of amfetamine geïnduceerd stereotiep gedrag. Het heeft slechts een zwak

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

Farmacodynamische eigenschappen

Clozapine heeft sterk anti- α -adrenerge, anticholinerge, antihistaminerge en waakzaamheidsremmende effecten. Het heeft ook antiserotonerge 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 kortetermijnstudies, aangetoond dat clozapine effectief is in het verbeteren van zowel positieve als negatieve schizofrene symptomen. In een open klinische studie, uitgevoerd bij 319 therapieresistente patiënten behandeld gedurende 12 maanden, werd een klinisch relevante verbetering waargenomen bij 37% van de patiënten binnen de eerste week van behandeling en bij nog 44% aan het einde van de 12 maanden. De verbetering was gedefinieerd een vermindering van ongeveer 20% t.o.v. de uitgangswaarde in de Brief Psychiatric Rating Scale score. Daarnaast is verbetering in sommige aspecten van cognitieve dysfunctie beschreven.

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

Mogelijk ernstige bijwerkingen van clozapinetherapie zijn granulocytopenie en agranulocytose, met een geschatte incidentie van 3% respectievelijk 0,7%. Gezien dit risico moet het gebruik van clozapine worden beperkt tot patiënten die therapieresistent zijn of patiënten met psychose bij de ziekte van Parkinson wanneer andere behandelingsstrategieën hebben gefaald (zie rubriek 4.1) en bij wie regelmatig bloedonderzoek kan worden uitgevoerd (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

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

Distributie

Wanneer het tweemaal per dag wordt gegeven onder steady-state condities, treden maximale bloedspiegels op na gemiddeld 2,1 uur (interval: 0,4 tot 4,2 uur) en het verdelingsvolume is 1,6 l/kg. Clozapine wordt voor ongeveer 95% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie/metabolisme

Clozapine wordt bijna volledig gemetaboliseerd vóór excretie door CYP1A2 en CYP3A4 en in zekere mate door CYP2C19 en CYP2D6. Van de belangrijkste metabolieten blijkt alleen de desmethyl-metaboliet actief te zijn. De farmacologische werking lijkt op die van clozapine, maar is aanzienlijk zwakker en van korte duur.

Eliminatie

De eliminatie van clozapine is bifasisch, met een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 12 uur (interval: 6 tot 26 uur). Na eenmalige doses 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 de toediening van dagdoseringen van 75 mg gedurende ten minste 7 dagen.

In de urine en feces worden slechts sporen van onveranderd clozapine gevonden. Ongeveer 50% van de toegediende dosis wordt als metabolieten in de urine gevonden en 30% in de feces.

Lineariteit/non-lineariteit

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

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

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

Blisterverpakkingen:

PVC/aluminium: 3 jaar.

PP/aluminium: 4 jaar.

Enkel voor Clozapine 25 mg & 100 mg tabletten:

HDPE-flessen: 3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Clozapine Sandoz 25 mg tabletten

De tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium of PP/aluminium blisterverpakkingen of zijn verpakt in een HDPE-fles met een PE-schroefdop en zitten in een doos:

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50, 100 x 50 tabletten.

10 x 50 en 100 x 50 tabletten zijn alleen voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het geautomatiseerde GeneesmiddelDistributieSysteem.

Fles (alleen voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het geautomatiseerde GeneesmiddelDistributieSysteem): 250, 500 tabletten.

50 mg tabletten

Blisterverpakking 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50, 100 x 50 tabletten

10 x 50 en 100 x 50 tabletten zijn alleen voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het geautomatiseerde GeneesmiddelDistributieSysteem.

100 mg tabletten

Blisterverpakkingen

20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 10 x 50 en 100 x 50 tabletten.

10 x 50 en 100 x 50 tabletten zijn alleen voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het geautomatiseerde GeneesmiddelDistributieSysteem.

Fles (alleen voor gebruik in het ziekenhuis en bij apotheken die werken met het geautomatiseerde GeneesmiddelDistributieSysteem): 250, 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ongebruikte geneesmiddelen of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Clozapine Sandoz 25 mg (PP/aluminium blisterverpakking): BE267811
Clozapine Sandoz 25 mg (PVC/aluminium blisterverpakking): BE267827
Clozapine Sandoz 25 mg (HDPE-fles): BE434104

Clozapine Sandoz 50 mg (PP/ aluminium blisterverpakking): BE267793
Clozapine Sandoz 50 mg (PVC/aluminium blisterverpakking): BE267802

Clozapine Sandoz 100 mg (PP/aluminium blisterverpakking): BE267775
Clozapine Sandoz 100 mg (PVC/aluminium blisterverpakking): BE267784
Clozapine Sandoz 100 mg (HDPE-fles): BE434113

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2004
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 12 maart 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2020