

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Clozapine Actavis 25 mg tabletter

Clozapine Actavis 100 mg tabletter

Clozapine Actavis kan orsaka agranulocytos. Användningen ska begränsas till patienter:

- med schizofreni som inte svarar på eller är intoleranta mot antipsykotika, eller med psykos vid Parkinsons sjukdom, då andra behandlingsstrategier har misslyckats (se avsnitt 4.1)
- som initialt har normalt neutrofilantal (totalantal neutrofila granulocyter) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) i den allmänna populationen och $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) hos patienter med bekräftad benign etnisk neutropeni (BEN), och
- hos vilka kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter kan göras regelbundet enligt följande: varje vecka under de första 18 behandlingsveckorna, därefter varje månad under de efterföljande 34 veckorna (dvs. fram till slutet av det första behandlingsåret). Efter 12 månader ska kontrollen av totalantalet neutrofila granulocyter minskas till en gång var 12:e vecka, om ingen neutropeni har förekommit under det första året. Efter 24 månader ska totalantalet neutrofila granulocyter kontrolleras en gång om året, förutsatt att ingen neutropeni har förekommit under de föregående två åren. Om lindrig neutropeni har uppstått under behandlingen och därefter stabiliserats och/eller gått över ska totalantalet neutrofila granulocyter kontrolleras varje månad under hela behandlingen. Totalantalet neutrofila granulocyter ska kontrolleras omedelbart om tecken eller symtom på infektion uppträder (t.ex. feber, halsont, sår i mun-/hals). Ytterligare kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter bör övervägas hos äldre patienter och efter tillägg av valproinsyra till klozapin, särskilt under den inledande perioden. (se avsnitten 4.4 och 4.5)

Säkerhetsåtgärderna måste följas fullständigt av förskrivande läkare. Vid varje besök ska patienter som får Clozapine Actavis påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon form av infektion börjar utvecklas. Särskilt måste man vara uppmärksam på influensaliknande symtom som feber eller halsont och varje tecken på infektion som kan tyda på neutropeni (se avsnitt 4.4).

Clozapine Actavis ska utlämnas under sträng medicinsk kontroll och enligt officiella rekommendationer (se avsnitt 4.4).

Myokardit

Behandling med klozapin är förenad med ökad risk för myokardit, som i sällsynta fall har varit dödlig. Den förhöjda risken är störst under de första två behandlingsmånaderna. Sällsynta fall av kardiomyopati med dödlig utgång har också rapporterats (se avsnitt 4.4).

Myokardit eller kardiomyopati bör misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de första två månaderna och/eller hjärtklappning,

arytmier, bröstsmärta och andra tecken och symtom på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symtom som efterliknar myokardinfarkt (se avsnitt 4.4).

Om myokardit eller kardiomyopati misstänks ska Clozapine Actavis-behandlingen omedelbart avbrytas och patienten omedelbart remitteras till kardiolog (se avsnitt 4.4).

Patienter som har fått klozapin-inducerad myokardit eller kardiomyopati får inte på nytt ges klozapin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg klozapin.

Hjälpämne med känd effekt:

laktosmonohydrat 48 mg per tablett

Varje tablett innehåller 100 mg klozapin.

Hjälpämne med känd effekt:

laktosmonohydrat 192 mg per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Clozapine Actavis 25 mg tabletter:

Gul, rund tablett, 6 mm i diameter, med delskåra på båda sidor och präglad med "CPN 25" på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Clozapine Actavis 100 mg tabletter:

Gul, rund tablett, 10 mm i diameter, med delskåra på båda sidor och präglad med "CPN 100" på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Terapiresistent schizofreni

Behandling av terapiresistenta schizofrenipatienter och schizofrenipatienter som får allvarliga, icke behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra neuroleptika, inklusive atypiska neuroleptika.

Terapiresistens definieras som ingen tillfredställande klinisk förbättring trots behandling i adekvata doser med minst två neuroleptika, inklusive atypiska, under tillräckligt lång tid.

Psykos under behandling av Parkinsons sjukdom

Clozapine Actavis är också indicerat för psykotiska besvär, som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen ska anpassas individuellt. Lägsta effektiva dos ska användas. En försiktig dosökning och ett uppdelat doseringsschema är nödvändigt för att minimera riskerna för hypotension, kramper och sedering.

Initiering av klorzapinbehandling ska begränsas till patienter med ett totalantal neutrofila granulocyter $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) inom standardiserade normalvärden.

Dosjustering är indicerad hos patienter, som samtidigt får läkemedel som ger farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner med klorzapin, som t ex bensodiazepiner eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.5).

Byte från tidigare neuroleptikabehandling till klorzapin

Klorzapin i kombination med andra neuroleptika rekommenderas i allmänhet inte. När klorzapinbehandling ska initieras hos en patient som får annan oral neuroleptikabehandling rekommenderas att först avsluta detta andra neuroleptikum genom att gradvis reducera dosen.

Följande dosering rekommenderas:

Terapieresistenta schizofrenipatienter

Initialdos

12,5 mg (en halv 25 mg tablett) en eller två gånger första dagen, följt av en eller två 25 mg tabletter andra dagen. Om detta tolereras väl kan dagsdosen ökas långsamt med 25 till 50 mg åt gången, tills en dosnivå på upp till 300 mg/dag uppnås inom 2 till 3 veckor. Dagsdosen kan därefter vid behov ytterligare ökas med 50 till 100 mg åt gången, en till två gånger per vecka, företrädesvis en gång per vecka.

Terapeutiskt dosintervall

Hos de flesta patienter kan en antipsykotisk effekt förväntas vid en dos av 200 till 450 mg/dag, i uppdelade doser. Den totala dagsdosen kan fördelas ojämnt med en större del på kvällen.

Maximaldos

Ett fåtal patienter kan fordra högre doser för att uppnå full terapeutisk effekt. I dessa fall kan långsam stegvis dosökning (dvs ej överstigande 100 mg), upp till 900 mg/dag tillåtas. Härvid bör hänsyn tas till den ökade risken för biverkningar (framförallt kramper) vid doser överstigande 450 mg/dag.

Underhållsdos

Då maximal terapeutisk effekt uppnåtts, kan denna hos många patienter bibehållas med en lägre dos. Försiktig dositrering nedåt rekommenderas därför. Behandlingen ska pågå i minst 6 månader. Om dagsdosen inte överstiger 200 mg kan en engångsdos på kvällen vara lämplig.

Avslutning av behandlingen

I fall där behandlingen planeras avslutas, rekommenderas en gradvis reducering av dosen under 1 till 2 veckor. Om behandlingen måste avbrytas abrupt ska patienten noggrant observeras med avseende på reaktioner vid utsättande av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Återinsättande av behandling

Om behandlingsuppehållet sedan senaste dos överstigit 2 dagar ska behandlingen återinsättas med 12,5 mg (en halv 25 mg tablett), som ges en eller två gånger första dagen. Om denna dos tolereras väl kan det vara möjligt att titrera dosen till terapeutisk nivå snabbare än som rekommenderas vid den initiala behandlingen. Återtitrering ska dock ske med yttersta försiktighet hos sådana patienter som fått andnings- eller hjärtstillstånd vid den initiala dositeringen (se avsnitt 4.4) men hos vilka det lyckades att titrera till en terapeutisk dos.

Psykotiska besvär som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats

Initialdos

Startdosen får inte överstiga 12,5 mg/dag (en halv 25 mg tablett) och bör ges på kvällen. Efterföljande dosökningar ska göras med 12,5 mg åt gången med högst två dosökningar per vecka upp till maximalt 50 mg, vilket är den dos som ska uppnås först i slutet av andra veckan. Den totala dagsdosen ges med fördel som en enstaka dos på kvällen.

Terapeutiskt dosintervall

Den effektiva dosen ligger i genomsnitt mellan 25 och 37,5 mg per dag. Om behandling i minst en vecka med dosen 50 mg inte ger tillfredsställande terapeutiskt svar, kan dosen ökas försiktigt med 12,5 mg per vecka.

Maximaldos

Dosen 50 mg per dag ska endast undantagsvis överskridas och den maximala dosen 100 mg per dag får aldrig överskridas.

Dosökning ska begränsas eller uppskjutas om ortostatisk hypotension, svår sedering eller förvirring uppkommer. Blodtrycket ska kontrolleras under de första behandlingsveckorna.

Underhållsdos

När fullständig remission av de psykotiska symtomen varat i minst 2 veckor är det möjligt att öka medicineringen för Parkinsons sjukdom om så erfordras, grundat på motorisk status. Om detta medför att de psykotiska symtomen återkommer kan klozapindosen ökas med 12,5 mg per vecka upp till maximalt 100 mg per dag, givet som en eller två doser (se ovan).

Avslutning av behandlingen

En gradvis dosreduktion i steg om 12,5 mg under en tid på minst en vecka (företrädesvis två), rekommenderas.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart om neutropeni eller agranulocytos (se avsnitt 4.4) uppkommer. I en sådan situation är noggrann psykiatrisk övervakning av patienten viktig eftersom symtomen kan återkomma snabbt.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Klozapin bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion tillsammans med regelbunden övervakning av leverfunktionstester (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Inga pediatrika studier har utförts. Säkerhet och effekt för klozapin för barn och ungdomar under 16 år har ännu inte fastställts. Det ska inte ges till denna grupp förrän ytterligare data blir tillgängliga.

Patienter 60 år och äldre

En mycket låg dos (12,5 mg givet den första dagen) rekommenderas vid initiering av behandling. Efterföljande dosökningar bör begränsas till 25 mg/dag.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som inte kan genomgå regelbundna blodbildskontroller.
- Toxisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytos i anamnesen (med undantag av granulocytopeni/agranulocytos från tidigare kemoterapi).
- Klozapininducerad agranulocytos i anamnesen.
- Behandling med klozapin får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depotneuroleptika avrådes.
- Försämrad benmärgsfunktion.
- Okontrollerad epilepsi.
- Alkohol- och toxiskt utlösta psykos, läkemedelsförgiftningar, komatösa tillstånd.
- Cirkulationskollaps och/eller CNS-depression av olika orsaker.
- Allvarlig njur- eller hjärtsjukdom (t ex myokardit).
- Aktiv leversjukdom med illamående, anorexi eller gulsot; progredierande leversjukdom, leversvikt.
- Paralytisk ileus.

4.4 Varningar och försiktighet

Agranulocytos

Klozapin kan orsaka agranulocytos. Incidensen av agranulocytos och risken för dödligt förlopp har avtagit markant sedan kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter infördes. Följande försiktighetsåtgärder är därför obligatoriska och ska följas i enlighet med de officiella rekommendationerna.

På grund av riskerna med klozapin ska dess användning begränsas till patienter för vilka det är indicerat enligt avsnitt 4.1 och:

- som initialt har normalt neutrofilantal (totalantal neutrofila granulocyter) ≥ 1 500/mm³(1,5x10⁹/l) i den allmänna populationen och ≥ 1 000/mm³(1,0x10⁹/l) hos patienter med bekräftad benign etnisk neutropeni (BEN), och
- hos vilka regelbunden kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter kan utföras varje vecka under de första 18 veckorna, och därefter varje månad under de efterföljande 34

veckorna. Efter 12 månader ska totalantalet neutrofila granulocyter kontrolleras var 12:e vecka, om ingen neutropeni har förekommit under det första året. Efter 24 månader ska totalantalet neutrofila granulocyter bara kontrolleras en gång om året, om ingen neutropeni har förekommit under de föregående två åren. Om lindrig neutropeni har uppstått under behandlingen och därefter stabiliserats och/eller försvunnit ska antalet neutrofila granulocyter kontrolleras varje månad under hela behandlingen.

Innan kloropinbehandlingen insättes ska patienten genomgå blodbildskontroll (se "agranulocytos") samt anamnes upptas och en vanlig läkarundersökning genomföras. Patienter med tidigare hjärtsjukdom eller onormala hjärtfynd vid kroppsundersökning ska remitteras till specialist för ytterligare undersökning som skulle kunna omfatta EKG och patienten ska behandlas endast om nyttan klart överväger riskerna (se avsnitt 4.3). Innan behandlingen inleds ska behandlande läkare överväga att utföra EKG.

Säkerhetsåtgärderna som måste följas fullständigt av förskrivande läkare:

Innan behandling initieras måste läkaren försäkra sig om att patienten inte tidigare drabbats av någon hematologisk biverkning av kloropin som krävde att behandlingen måste avbrytas. Förskrivning ska inte ske för längre perioder än intervallet mellan två blodstatus-kontroller.

Behandlingen med Clozapine Actavis måste omedelbart avbrytas om totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), vid något tillfälle under behandlingen.

Patienter som har avbrutit behandling med Clozapine Actavis av denna anledning får inte på nytt exponeras för kloropin.

Vid varje besök ska patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon form av infektion utbryter. Särskilt ska man vara uppmärksam på influensaliknande symtom som feber eller halsont och andra tecken på infektion, som kan tyda på neutropeni. Information ska ges till patienter och vårdgivare om att blodstatus genast ska tas vid sådana symtom. Förskrivande läkare bör registrera patientens samtliga blodprovresultat och vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienterna av misstag åter utsätts för läkemedlet.

Patienter som tidigare haft primär benmärgssjukdom kan behandlas endast om nyttan uppväger riskerna. Dessa patienter ska noggrant undersökas av hematolog innan behandling med kloropin startas.

Patienter som har benign etnisk neutropeni ska beaktas särskilt och behandling med kloropin får bara sättas in efter överenskommelse med hematolog. (se avsnittet "Patienter med benign etnisk neutropeni (BEN)").

Kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter

Differentialräkning av antalet blodkroppar måste utföras inom 10 dagar före behandling med kloropin initieras för att säkerställa att endast patienter med totalantal neutrofila granulocyter $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), får läkemedlet. Efter insättande av behandling med kloropin ska kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter utföras varje vecka under de första 18 veckorna och därefter varje månad under de efterföljande 34 veckorna. Efter 12 månader ska totalantalet neutrofila granulocyter kontrolleras var 12:e vecka, om ingen neutropeni har förekommit under det första året. Efter 24 månader ska totalantalet neutrofila granulocyter bara kontrolleras en gång om året, om ingen neutropeni har förekommit under de föregående

två åren. Om lindrig neutropeni har uppstått under behandlingen och därefter stabiliserats och/eller gått över ska totalantalet neutrofila granulocyter kontrolleras varje månad under hela behandlingen.

Kontrollerna ska fortsätta så länge behandlingen pågår som tidigare rapporterat, samt ytterligare fyra veckor efter avslutad behandling med klozapin eller tills hematologisk återhämtning har inträtt (se nedan, Lågt totalantal neutrofila granulocyter). Vid varje besök ska patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon infektion, feber, halsont eller andra influensaliknande symtom uppstår.

Differentialräkning av antalet blodkroppar måste utföras omedelbart om några tecken eller symtom på infektion uppkommer.

Lågt totalantal neutrofila granulocyter

Om totalantalet neutrofila granulocyter sjunker till mellan $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) och $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) under behandling med klozapin måste hematologisk utredning göras minst två gånger per vecka tills patientens totalantal neutrofila granulocyter har stabiliserats inom intervallet $1000\text{--}1500/\text{mm}^3$ ($1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{l}$) eller högre.

Behandlingen med Clozapine Actavis ska omedelbart avbrytas om totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) under behandling med klozapin.

Differentialräkning av antalet blodkroppar ska därefter göras dagligen och patienterna ska observeras noga för eventuella influensaliknande symtom eller andra symtom som tyder på infektion. För att säkerställa blodvärdena rekommenderas att utföra två blodkroppsräkningar under två på varandra följande dagar. Klozapin ska dock sättas ut efter den första blodkroppsräkningen.

Efter att klozapin har satts ut krävs hematologisk bedömning tills de hematologiska värdena återgått till de normala.

Tabell 1 Åtgärder som ska vidtas med Clozapine Actavis beroende på totalantal neutrofila granulocyter (ANC) för den allmänna populationen

Antal blodkroppar	Åtgärd som krävs
ANC/mm ³ (l)	
≥ 1500 ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Actavis kan fortsätta
1000 - 1500 ($1,0 \times 10^9$ - $1,5 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Actavis kan fortsätta, kontrollera blodvärdena två gånger i veckan tills de stabiliserats eller ökar och därefter en gång i månaden efter stabilisering och/eller resolution.
<1000 ($<1,0 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Actavis ska omedelbart avbrytas, kontrollera blodvärdena dagligen tills den hematologiska avvikelserna försvunnit och övervaka avseende infektion. Exponera inte patienten på nytt.

Om Clozapine Actavis har satts ut och totalantalet neutrofila granulocyter sjunker under 1000 mm^3 ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) måste behandling av detta tillstånd ske av en erfaren hematolog.

Patienter med benign etnisk neutropeni (BEN)

Det justerade tröskelvärde för totalantalet neutrofila granulocyter hos patienter med bekräftad BEN för att initiera eller fortsätta behandling med klopazin är $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Om totalantalet neutrofila granulocyter ligger på 500–999/ mm^3 ($0,5\text{--}0,9 \times 10^9/\text{l}$) måste övervakning utföras två gånger i veckan. Klopazin ska sättas ut om totalantalet neutrofila granulocyter sjunker under 500/ mm^3 ($0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Tabell 2. Åtgärder som ska vidtas med Clozapine Actavis beroende på totalantal neutrofila granulocyter (ANC) för BEN-patienter

ANC/ mm^3 (/l)	Åtgärd som krävs
$\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Actavis kan fortsätta
500–999 ($0,5 \times 10^9\text{--}0,9 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Actavis kan fortsätta, kontrollera blodvärdena två gånger i veckan tills de stabiliseras eller ökar och därefter en gång i månaden efter stabilisering och/eller resolution.
< 500 ($< 0,5 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Actavis ska omedelbart avbrytas, kontrollera blodvärdena dagligen tills den hematologiska avvikelserna försvunnit och övervaka avseende infektion. Exponera inte patienten på nytt.

Behandlingsavbrott av hematologiska skäl

Patienter hos vilka Clozapine Actavis har satts ut på grund av lågt totalantal neutrofila granulocyter- (se ovan) får inte exponeras på nytt för klopazin. Förskrivare bör registrera patienternas samtliga blodprovresultat och vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienten av misstag åter utsätts för läkemedlet. Patienter ska kontrolleras varje vecka i fyra veckor vid avslutad behandling.

Behandlingsavbrott av andra skäl

Patienter som har fått klopazin i mer än två år utan tidigare neutropeni och gjort ett behandlingsavbrott av andra skäl än neutropeni behöver inte återgå till det veckovisa kontrollschemat utan ska återgå till det schema som användes före avbrottet, oavsett hur länge avbrottet varade (dvs. årliga kontroller). Vid avslutad behandling ska dessa patienter inte kontrolleras veckovis under 4 veckor.

Hos patienter som har fått Clozapine Actavis i mellan 18 veckor och 2 år eller i mer än 2 år med tidigare lindrig neutropeni som inte ledde till behandlingsavbrott, eller hos patienter vars behandling avbröts i mer än 3 dagar men mindre än 4 veckor, ska totalantalet neutrofila granulocyter kontrolleras varje vecka i ytterligare 6 veckor. Om inga hematologiska avvikelser inträffar kan man återgå till kontroller med som längst 4 veckors intervall. Om avbrottet har varat 4 veckor eller längre är kontroller varje vecka under de följande 18 veckorna nödvändigt och dosen bör titreras på nytt (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt). Vid avslutad behandling ska dessa patienter övervakas varje vecka under 4 veckor.

I tabell 3 nedan sammanfattas kontrollen av totalantalet neutrofila granulocyter efter avbrott av Clozapine Actavis.

Tabell 3. Kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter vid återupptagande av klorzapin efter behandlingsavbrott av andra skäl (inte hematologiska)

Behandlingstid före avbrott	Episoder av neutropeni före avbrott	Avbrottets varaktighet	Rekommenderad kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter
≥ Två år	Nej	Irrelevant	Schema som användes före avbrottet (dvs. årliga kontroller).
≥ Två år	Ja	3 dagar till < 4 veckor	Veckovis i 6 veckor. Om ingen hematologisk avvikelse inträffar efter denna period ska kontroller ske med högst fyra veckors mellanrum.
> 18 veckor – två år	Ja/Nej	3 dagar till < 4 veckor	
≥ Två år	Ja	≥ 4 veckor	Veckovis under de efterföljande 18 veckorna av behandlingen, därefter varje månad och doseringen bör titreras på nytt.
> 18 veckor – två år	Ja/Nej	≥ 4 veckor	

Svåra kutana biverkningar (SCARs)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiskt syndrom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med klorzapin (se avsnitt 4.8).

Patienter ska informeras om tecken och symtom på DRESS och övervakas noggrant.

Om tecken och symtom som tyder på en sådan reaktion uppträder ska klorzapin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

Behandlingen med klorzapin får inte återupptas hos en patient som har fått DRESS av klorzapin.

Andra försiktighetsåtgärder

Eosinofili

I händelse av eosinofili rekommenderas att behandlingen med klorzapin avbryts om eosinofilvärdet stiger över $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$). Behandlingen får återinsättas endast om eosinofilvärdet sjunkit under $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Trombocytopeni

I händelse av trombocytopeni rekommenderas att behandlingen med klorzapin avbryts om trombocytvärdet sjunker under 50 000/mm³ (50x10⁹/l).

Kardiovaskulära sjukdomar

Ortostatisk hypotension med eller utan synkope, kan uppträda under behandling med klorzapin. I sällsynta fall kan kollapsen vara djup och åtföljas av hjärt- och andningsstillestånd. Sådana reaktioner är vanligare vid samtidigt intag av bensodiazepiner eller andra psykofarmaka (se avsnitt 4.5) och under den initiala dositeringen i samband med snabb dosökning. I mycket sällsynta fall kan de också uppträda redan efter första dosen. Därför fordras noggrann övervakning då patienterna börjar medicineringsen med klorzapin. Blodtryckskontroll i både stående och liggande ställning erfordras under de första veckornas behandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Vid analys av säkerhetsdatabasen fann man att användning av klorzapin kan vara förenad med en ökad risk för **myokardit**, särskilt, men inte begränsat till, de första två behandlingsmånaderna. Vissa av dessa fall har varit fatala. **Perikardit/perikardiell utgjutning** och **kardiomyopati** har också rapporterats i samband med användning av klorzapin. Även dessa inkluderar dödsfall. Myokardit eller kardiomyopati ska misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de första 2 månaderna och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symtom som liknar hjärtinfarkt. Andra symtom som kan uppträda, förutom de nämnda, är influensaliknande symtom. Om myokardit eller kardiomyopati misstänks ska behandlingen med klorzapin omedelbart avbrytas och patienten ska genast remitteras till kardiolog.

Hos patienter som diagnostiseras med kardiomyopati under behandling med klorzapin finns en risk att utveckla mitralklaffinsufficiens. Mitralklaffinsufficiens har rapporterats vid fall av kardiomyopati relaterad till behandling med klorzapin. Dessa fall av mitralklaffinsufficiens rapporterades antingen som mild eller måttlig mitral regurgitation på tvådimensionell ekokardiografi (2D-eko) (se avsnitt 4.8).

Patienter som fått klorzapininducerad myokardit får inte på nytt exponeras för klorzapin.

Myokardinfarkt

Det finns rapporter efter godkännandet för försäljning om **myokardinfarkt** inkluderande dödsfall. Orsakssambanden var svårbedömda i de flesta av dessa fall pga. allvarliga underliggande hjärtsjukdomar och rimliga alternativa orsaker.

QT-intervallförlängning

I likhet med andra neuroleptika, bör försiktighet iaktas hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller tidigare **QT-förlängning** i familjen.

I likhet med andra neuroleptika bör försiktighet iaktas när klorzapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QTc-intervallet.

Cerebrovaskulära biverkningar

En omkring 3 gånger ökad risk för **cerebrovaskulära händelser** har observerats i randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av vissa atypiska neuroleptika bland patienter med demens. Bakomliggande mekanistisk förklaring till denna riskökning är okänd.

En ökad risk även för andra neuroleptika samt bland andra patientpopulationer kan inte uteslutas. Klorzapin bör därför ges med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Risk för tromboembolism

Eftersom klorzapin kan associeras med **tromboembolism**, ska immobilisering undvikas. Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats för neuroleptiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med neuroleptika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med klorzapin och preventiva åtgärder sättas in.

Kramper

Patienter med epilepsi i anamnesen ska noggrant observeras under behandling med klorzapin eftersom kramper har rapporterats och dessa är dosrelaterade. I sådana fall ska dosen reduceras (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt) och vid behov ska antiepileptika insättas.

Antikolinerga effekter

Klorzapin har en antikolinerg verkan som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid **prostataförstoring** och **trång kammarvinkelglaukom** fordras noggrann övervakning. Klorzapin har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, satts i samband med varierande grad av **försämrad tarmperistaltik**, från **förstoppning** till **tarmobstruktion**, **fekal impaktion**, **paralytisk ileus**, **appendicit**, **megakolon** och **intestinalt infarkt/ischemi** (se avsnitt 4.8). I sällsynta fall har de haft dödlig utgång. Särskild försiktighet krävs för de patienter som samtidigt får läkemedel som kan orsaka förstoppning (speciellt sådana med antikolinerga egenskaper som neuroleptika, antidepressiva och medel vid parkinsonism). Även hos patienter som tidigare haft sjukdom i kolon eller genomgått operation i nedre delen av buken ska försiktighet iaktas, eftersom dessa tillstånd kan förvärra situationen. Det är av yttersta vikt att förstoppning uppmärksammas och behandlas aktivt.

Feber

Övergående **temperaturstegring**, med temperatur över 38 °C, och med högst incidens inom de första 3 behandlingsveckorna, kan uppkomma under behandling med klorzapin. Febern är i allmänhet benign. Någon gång kan den åtföljas av en ökning eller minskning av totalantalet neutrofila granulocyter. Patienter med feber ska undersökas noggrant för att utesluta risken för en bakomliggande infektion eller utveckling av agranulocytos. Vid hög feber bör man överväga möjligheten av **neuroleptiskt malignt syndrom** (NMS). Om diagnosen NMS bekräftas ska behandling med klorzapin avbrytas omedelbart och lämpliga medicinska åtgärder ska sättas in.

Fall

Klorzapin kan orsaka anfall, somnolens, postural hypotoni, motorisk och sensorisk instabilitet, vilket kan leda till fall och följaktligen frakturer eller andra skador. För patienter med sjukdomar, tillstånd eller mediciner som kan förvärra dessa effekter, bör en komplett fallriskbedömning utföras vid initiering av antipsykotisk behandling och återkommande för patienter med långvarig antipsykotisk behandling.

Metabola förändringar

Atypiska neuroleptika, inklusive klorzapin, har satts i samband med metabola förändringar som kan öka den kardiovaskulära/cerebrovaskulära risken. Dessa metabola förändringar kan

inkludera hyperglykemi, dyslipidemi och viktökning. Även om atypiska neuroleptika kan ge vissa metabola förändringar så har varje läkemedel i klassen sin egen specifika profil.

Hyperglykemi

Försämrad glukostolerans och/eller utveckling eller förvärring av diabetes mellitus har rapporterats i sällsynta fall under behandling med klorzapin. Mekanismen för detta potentiella samband har ännu inte fastställts. Mycket sällsynta fall av allvarlig hyperglykemi med ketoacidosis eller hyperosmolär koma har beskrivits hos patienter, som inte tidigare haft hyperglykemi. Några av dessa har haft dödlig utgång. De uppföljningsdata, som finns tillgängliga, visar, att utsättande av klorzapin i de flesta fall resulterade i återgång till normal glukostolerans och att återinsättande av klorzapin resulterade i att glukostoleransen på nytt försämrades. Patienter med en fastställd diagnos för diabetes mellitus som har påbörjat behandling med atypiska neuroleptika bör regelbundet kontrolleras med avseende på försämrad glukoskontroll. Patienter med riskfaktorer för diabetes mellitus (t.ex. fetma, diabetes i släkten) som påbörjar behandling med atypiska neuroleptika bör testa fastebloodsocker i början av behandlingen och periodvis under behandlingen. Patienter som utvecklar symtom på hyperglykemi under behandling med atypiska neuroleptika bör testa fastebloodsocker. I vissa fall har hyperglykemin försvunnit när behandlingen med den atypiska neuroleptikan satts ut; vissa patienter har dock krävt fortsatt diabetesbehandling trots att det misstänka läkemedlet satts ut. Utsättande av klorzapin bör övervägas hos patienter där aktiv medicinsk vård av hyperglykemin har misslyckats.

Dyslipidemi

Oönskade förändringar i lipider har observerats hos patienter behandlade med atypiska neuroleptika, inklusive klorzapin. Klinisk övervakning, inklusive bedömning av utgångsvärden samt regelbundna uppföljande bedömningar av lipider rekommenderas hos patienter som använder klorzapin.

Viktökning

Viktökning har observerats vid användandet av atypiska neuroleptika, inklusive klorzapin. Klinisk kontroll av vikten rekommenderas.

”Rebound”, utsättningseffekter

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats när klorzapinintag har avbrutits abrupt, därför rekommenderas långsam utsättning. Om abrupt avbrytande är nödvändigt (t.ex. på grund av leukopeni), ska patienten noga observeras med avseende på återkommande psykotiska symtom och symtom som kan hänföras till kolinerg ”rebound”, som t.ex. riklig svettning, huvudvärk, illamående, kräkning och diarré.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med stabil leversjukdom kan få klorzapin, men leverfunktionstester bör tas regelbundet. Leverfunktionstester ska tas på patienter som under klorzapinbehandlingen får symtom som kan tyda på leverdysfunktion, t.ex. illamående, kräkningar och/eller anorexi. Om de ökade värdena är kliniskt relevanta (mer än 3 gånger den övre normalgränsen) eller om symtom på gulsot uppkommer måste behandlingen med klorzapin avslutas. Behandlingen kan endast återinsättas (se ”Återinsättande av behandling” i avsnitt 4.2) om leverfunktionsvärdena återgått till de normala. I sådana fall ska leverfunktionen efter återinsättandet av klorzapin noga följas.

Patienter 60 år och äldre

En lägre startdos rekommenderas till patienter 60 år och äldre (se avsnitt 4.2).

Ortostatisk hypotension kan uppkomma vid klopabinbehandling och fall av takykardi, som kan vara ihållande, har rapporterats. Äldre patienter, särskilt de som har nedsatt kardiovaskulär funktion, kan vara mer känsliga för dessa effekter.

Patienter 60 år och äldre kan också vara speciellt känsliga för de antikolinerga effekterna av klopabin, som t ex urinretention och förstoppning.

Ökad dödlighet hos äldre patienter med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Clozapine Actavis är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikation vid samtidig användning

Benmärgshämmande läkemedel ska inte användas samtidigt med klopabin (se avsnitt 4.3).

Neuroleptika i depotform (som har en myelosuppressiv potential) ska inte användas samtidigt med klopabin, eftersom de inte kan avlägsnas snabbt från kroppen vid tillfällen då detta är nödvändigt, t.ex. neutropeni (se avsnitt 4.3).

Alkohol ska inte intas samtidigt med klopabin på grund av potentiering av den sedativa effekten.

Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

Klopabin kan förstärka de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, som t ex narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet tillråds då klopabin insättes hos patienter som får bensodiazepin eller något annat psykofarmaka. Dessa patienter kan ha en ökad benägenhet för cirkulationskollaps, som i sällsynta fall kan vara djup, och leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd. Det är inte klarlagt om hjärt- eller andningskollaps kan förebyggas genom dosjustering.

Det är också viktigt att iaktta försiktighet vid samtidig administrering av läkemedel som har antikolinerga, hypotensiva eller andningsdepressiva effekter, då dessa läkemedel kan ge additiva effekter.

På grund av de anti- α -adrenerga egenskaperna kan klopabin reducera den blodtryckshöjande effekten av noradrenalin eller andra viktiga α -adrenergika och upphäva pressor-effekten av adrenalin.

Samtidig administrering av läkemedel, som hämmar cytokrom P450-isoenzymernas aktivitet, kan öka nivåerna av klorzapin och dosen av klorzapin kan behöva reduceras för att förhindra biverkningar. Detta är viktigt främst för hämmare av CYP 1A2 såsom koffein (se nedan), perazin och den selektiva serotoninåterupptagshämmaren fluvoxamin. Vissa av de andra selektiva serotoninåterupptagshämmarna som fluoxetin, paroxetin och i mindre utsträckning sertralin är CYP 2D6-hämmare och därmed är interaktioner med klorzapin mindre sannolika. Farmakokinetiska interaktioner med CYP 3A4-hämmare såsom azol-antimykotika, cimetidin, erytromycin och proteashämmare är också mindre sannolika, även om vissa interaktioner har rapporterats.

Hormonella preventivmedel (inklusive kombinationer av östrogen och progesteron eller enbart progesteron) är hämmare av CYP 1A2, CYP 3A4 och CYP2C19.

Initiering eller utsättning av hormonella preventivmedel kan därför kräva individuell dosjustering av klorzapin. Eftersom plasmakoncentrationerna av klorzapin ökar vid koffeintag och minskar med nästan 50 % efter en 5 dagar koffeinfri period, kan ändring av klorzapindosen vara nödvändig, då kaffevanorna förändras. Vid plötsligt rökavbrott kan plasmakoncentrationen av klorzapin stiga och leda till ökade biverkningar.

Fall av interaktion mellan citalopram och klorzapin har rapporterats, vilket kan öka risken för biverkningar associerade till klorzapin. Bakgrunden till denna interaktion har inte fullständigt klarlagts.

Samtidig administrering av läkemedel som inducerar cytokrom P450-enzymerna kan reducera plasmanivåerna av klorzapin och leda till minskad effekt. Läkemedel som inducerar cytokrom P450-aktiviteten och där interaktioner med klorzapin rapporterats innefattar t ex karbamazepin (får inte användas samtidigt som klorzapin på grund av dess myelosuppressiva potential), fenytoin och rifampicin.

Kända inducerare av CYP1A2 såsom omeprazol, kan medföra minskade klorzapinnivåer. Potentialen för minskad effekt av klorzapin bör tas hänsyn till när denna typ av inducerare används i kombination med klorzapin.

Övrigt

Samtidig administrering av litium eller andra CNS-aktiva läkemedel kan öka risken för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (NMS).

Sällsynta, men allvarliga fall av kramper, däribland uppkomst av kramper hos patienter som inte är epileptiker och enstaka fall av delirium, har rapporterats då klorzapin gavs samtidigt med valproinsyra. Dessa effekter kan bero på en farmakodynamisk interaktion, vars mekanism inte har fastställts.

Samtidig behandling med klorzapin och valproinsyra kan öka risken för neutropeni och klorzapininducerad myokardit. Om klorzapin måste användas samtidigt med valproinsyra är noggrann övervakning nödvändig.

Försiktighet tillråds hos patienter som samtidigt får behandling med andra läkemedel, vilka antingen är hämmare eller inducerare av cytokrom P450-isoenzymerna. Inga kliniskt relevanta interaktioner har ännu observerats för tricykliska antidepressiva, fentiaziner och klass I_C-antiarytmika, alla kända för att binda till cytokrom P450 2D6.

I likhet med andra neuroleptika ska försiktighet iakttas när klorzapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QTc-intervallet eller orsaka elektrolytobalans.

Hänvisning till de läkemedelsinteraktionerna som anses vara de viktigaste med klorazapin finns i Tabell 4 nedan (detta är inte en fullständig lista).

Tabell 4: Hänvisning till de vanligaste läkemedelsinteraktionerna med klorazapin

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmargssuppressiva (t ex karbamazapin, kloramfenikol, sulfonamider (t ex ko-trimoxazol), pyrazolon-analgetika (t ex phenylbutazon), penicillamin, cytotoxiska medel och långverkande depotinjektioner med neuroleptika	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmargsdepression	Klorazapin <u>ska inte användas</u> samtidigt med andra medel som har en välkänd förmåga att suppressera benmargsfunktion (se avsnitt 4.3)
Bensodiazepiner	Samtidig användning kan öka risken för cirkulatorisk kollaps, vilket kan leda till hjärt- och/eller andnings-stillestånd	Även om förekomsten är sällsynt, tillrådes försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i kombinations-behandlingens början eller när klorazapin läggs till en etablerad bensodiazepin-behandling.
Antikolinergika	Klorazapin potentierar effekten av dessa läkemedel genom additiv antikolinerg aktivitet.	Observera patienter med avseende på antikolinergiska biverkningar t ex konstipation, i synnerhet vid användning för att avhjälpa hypersalivering
Blodtryckssänkande läkemedel	Klorazapin kan potentiära den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av sin sympatomimetiska antagonistiska effekt	Försiktighet tillrådes om klorazapin används samtidigt som blodtryckssänkande medel. Patienter ska upplysas om risken för hypotension, i synnerhet under dositreringens initiala period.
Alkohol, MAO-hämmare, CNS dämpande, inklusive narkotiska preparat och bensodiazepiner	Förstärkta centrala effekter. Additiv CNS-dämpande effekt och störningar på kognitiva och motoriska funktioner vid användning i kombination med dessa läkemedel	Försiktighet tillrådes om klorazapin används samtidigt som andra CNS-aktiva medel. Upplys patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och råd dem att inte köra fordon eller handha maskiner.

Läkemedel med hög grad av proteinbindning (t ex warfarin och digoxin)	Klozapin kan orsaka en ökning i plasmakoncentration hos dessa på grund av konkurrens om bindning till plasmaproteiner	Patienter ska övervakas med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa läkemedel, och det proteinbundna läkemedlet ska dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till klozapinbehandling kan ge en minskning av klozapins plasmakoncentration	Om fenytoin måste användas, ska patienten noggrant övervakas med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symtom
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla malignt neuroleptikasyndrom (NMS)	Var uppmärksam på tecken och symtom på NMS
CYP1A2 inducerare (t.ex. omeprazol)	Samtidig användning kan minska klozapinnivåer	Risk för nedsatt effekt av klozapin bör beaktas.
CYP1A2 inhibitorer, t.ex. fluvoxamin, koffein, ciprofloxacin, perazin eller hormonella preventivmedel (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig användning kan öka klozapinnivåer	Risk för ökade biverkningar. Försiktighet krävs också vid utsättning av samtidig behandling med CYP1A2 eller CYP3A4 inhiberande läkemedel, då detta kan resultera i minskade klozapinnivåer. Effekten av CYP2C19-hämning kan vara minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade kliniska data rörande gravida kvinnor som behandlats med klozapin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vid graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning, eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive klozapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Djurstudier tyder på att klozapin utsöndras i bröstmjolk och har en effekt på barn som ammas. Därför ska kvinnor som ammar inte ta klozapin.

Fertilitet

Data avseende effekterna av klozapin på fertiliteten hos människa är begränsade och ofullständiga. Hos han- och honrättor påverkades inte fertiliteten vid administrering av upp till 40 mg/kg klozapin, vilket motsvarar en dos hos människa på 6,4 mg/kg eller ungefär en tredjedel av högsta tillåtna vuxendos.

Fertila kvinnor

Byte från andra neuroleptika till klorzapin kan resultera i en återgång till normala menstruationer. Lämplig antikonceptionsmetod bör därför användas av kvinnor i fertil ålder.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den sedativa effekten av klorzapin och lägre kramptröskel ska bilkörning eller handhavande av maskiner undvikas särskilt under de första behandlingsveckorna.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen är till övervägande del förutsägbar från dess farmakologiska egenskaper. Ett viktigt undantag är dess benägenhet att ge upphov till agranulocytos (se avsnitt 4.4). På grund av denna risk är användningen begränsad till terapieresistent schizofreni och psykotiska besvär, som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standarbehandling har misslyckats. Blodkontroller utgör en väsentlig del i vården av patienter som får klorzapin, men läkaren bör också känna till andra sällsynta men allvarliga biverkningar för att förhindra morbiditet och mortalitet. Vissa av dessa kan endast diagnostiseras i tidigt stadium efter noggrann observation och intervju av patienten.

De allvarligaste erfarna biverkningarna som inträffat med klorzapin är agranulocytos, kramper, kardiovaskulära effekter och feber (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningarna är dåsighet/sedering, yrsel, takykardi, förstoppning och hypersalivering.

Data från kliniska studier visade att behandlingen avbröts hos en varierande andel klorzapinbehandlande patienter (från 7,1 % till 15,6 %) till följd av en biverkning, inkluderat enbart de biverkningar som rimligtvis kunde vara kopplat till klorzapin. De vanligare händelserna som ansågs vara orsak till behandlingsavbrott var leukopeni, somnolens, yrsel (exklusive vertigo) och psykotiska störningar.

Blodet och lymfsystemet

Utveckling av granulocytopeni och agranulocytos är en risk som föreligger vid användning av klorzapin. Agranulocytos är vanligen reversibel vid utsättning men kan orsaka sepsis och kan vara fatal. Eftersom omedelbart utsättande av läkemedlet är nödvändigt för att förhindra utveckling av livshotande agranulocytos är kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter obligatorisk (se avsnitt 4.4). Tabell 5 nedan sammanfattar den uppskattade incidensen av agranulocytos under olika perioder av klorzapinbehandlingen.

Tabell 5: Uppskattad incidens av agranulocytos¹

Behandlingsperiod	Incidens av agranulocytos per 100 000 observerade personveckor ²
Vecka 0-18	32,0
Vecka 19-52	2,3
Vecka 53+ och uppåt	1,8

¹ Resultat från UK Clozaril Patient Monitoring Service livstidsregisterstudie mellan 1989 och 2001.

- ² Person-tid är summan av enskilda tidsenheter som patienterna i registret har exponerats för klorzapin innan agranulocytos påvisades. Till exempel, 100 000 personveckor kan ha observerats för 1 000 patienter som var i registret i 100 veckor ($100 \times 1\,000 = 100\,000$), eller för 200 patienter som var i registret i 500 veckor ($200 \times 500 = 100\,000$) innan agranulocytos påvisades.

Den kumulativa incidensen av agranulocytos i UK Clozaril Patient Monitoring Scheme livstidsregister (0 - 11,6 år mellan 1989 och 2001) är 0,78 %. Majoriteten av fallen (ungefär 70 %) inträffar inom de första 18 behandlingsveckorna.

Nutritionsrubbningar och ämnesomsättningssjukdomar

Nedsatt glukostolerans och/eller utveckling eller exacerbation av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med klorzapin. Allvarlig hyperglykemi, som ibland har gett upphov till ketoacidos/hyperosmolär koma, har i mycket sällsynta fall rapporterats för patienter, som tidigare inte haft hyperglykemi. Glukosnivåerna normaliserades hos de flesta patienter efter det att behandling med klorzapin avbrutits och i några fall återkom hyperglykemin när behandlingen åter insattes. De flesta patienterna hade riskfaktorer för icke-insulinberoende diabetes mellitus, men hyperglykemi har också dokumenterats för patienter med icke kända riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Sjukdomar i nervsystemet

Mycket vanliga biverkningar är dåsighet/sedering och yrsel.

Klorzapin kan orsaka EEG-förändringar som kan anta ”spike and wave” utseende. En dosberoende sänkning av kramptröskeln kan framkalla myokloniska ryck eller generell kramp. Dessa symtom är vanligare vid snabb dosökning och hos patienter med epilepsi. I dessa fall ska dosen reduceras och vid behov ska antiepileptika insättas. Karbamazepin ska undvikas på grund av risk för benmärgssuppression. För andra antiepileptika bör man beakta risken för farmakokinetiska interaktioner. I sällsynta fall kan patienter som behandlas med klorzapin få delirium.

Tardiv dyskinesi har rapporterats mycket sällsynt hos patienter som tar klorzapin och som tidigare har behandlats med andra neuroleptika. Patienter som utvecklat tardiv dyskinesi med andra neuroleptika har förbättrats med klorzapin.

Hjärtsjukdomar

Takykardi och postural hypotension, med eller utan synkope, kan förekomma, särskilt under de första behandlingsveckorna. Prevalensen och svårighetsgraden av hypotensionen påverkas av hastigheten och storleken på dositreringen. Cirkulationskollaps som en följd av kraftig hypotension, har rapporterats för klorzapin, särskilt i samband med aggressiv titrering. Detta kan leda till allvarliga konsekvenser som hjärt- och andningsstillestånd.

En minoritet av klorzapinbehandlade patienter får EKG-förändringar liknande de som ses med andra neuroleptika. Dessa förändringar omfattar ST-sänkning och utplaning eller inversion av T-vågen, vilka normaliseras efter utsättande av klorzapin. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är oklar. Sådana avvikelser har dock observerats hos patienter med myokardit, vilket därför ska tas i beaktande.

Enstaka fall av hjärtarytmi, perikardit/perikardiell utgjutning och myokardit har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Den övervägande delen av myokarditfallen inträffade under de 2

första månaderna av behandlingen. Kardiomyopati uppträdde i allmänhet senare under behandlingen.

I vissa fall av myokardit (cirka 14 %) och perikardit/perikardiell utgjutning har även eosinofili rapporterats. Det är dock inte känt om eosinofili är en tillförlitlig prediktor av kardiit.

Symtomen på myokardit eller kardiomyopati omfattar ihållande takykardi i vila, hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné), eller symtom som efterliknar myokardinfarkt. Utöver de nämnda kan också influensaliknande symtom förekomma.

Det är känt att plötslig, oförklarad död kan inträffa bland psykiatriska patienter som får konventionell antipsykotisk behandling men också hos obehandlade patienter. Sådana dödsfall har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått klorazapin.

Hematologisk malignitet (HM)

Epidemiologiska studier har visat på ett kumulativt dos- och tidsberoende samband mellan klorazapin och hematologisk malignitet. I en stor kohortstudie var den absoluta risken att utveckla en hematologisk malignitet 61 fall per 100 000 personår bland klorazapinbehandlade patienter, kontra 41 fall per 100 000 personår hos dem som fick andra antipsykotiska läkemedel, vilket motsvarar 0,7 % hos klorazapinanvändare kontra 0,5 % i den andra gruppen, under en genomsnittlig uppföljningstid på 12,3 år. En hög kumulativ klorazapinexponering var associerad med en justerad oddskvot på 3,35 (95 % KI: 2,22–5,05), och behandlingstid ≥ 5 år med en justerad oddskvot på 2,94 (95 % KI: 2,07–4,17). Ett kumulativt dos-responsförhållande observerades även för lymfom, med en justerad oddskvot på 4,06 (95 % KI: 2,60–6,33) vid samma kumulativa doströskel. Det är inte känt i vilken utsträckning hematologisk övervakning av klorazapinbehandlade patienter kan bidra till dessa uppskattningar.

Kärlsjukdomar

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

Sjukdomar i andningsorganen

Andningsdepression eller andningsstillestånd, med eller utan cirkulationskollaps, har inträffat i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Mag-tarmkanalens sjukdomar

Mycket vanliga biverkningar är förstoppning och hypersalivation. Illamående och kräkningar är vanliga biverkningar. Ileus har observerats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4). Sällsynta fall av dysfagi har observerats vid behandling med klorazapin. Aspiration av intagen föda kan inträffa hos patienter med dysfagi eller som en följd av akut överdosering.

Lever- och gallsjukdomar

Förhöjda leverenzymvärden, vilka är övergående och asymtomatiska, kan förekomma. Hepatit och kolestatisk gulsot har observerats i sällsynta fall. Mycket sällsynta fall av fulminant levernekros har rapporterats. Om gulsot utvecklas ska klorazapin sättas ut (se 4.4). Sällsynta fall av akut pankreatit har inträffat.

Njursjukdomar

Enstaka fall av akut interstitiell nefrit har rapporterats i samband med klorazapinbehandling.

Sjukdomar i reproduktionsorgan och bröstkörtel
Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

Allmänna symtom

Fall av malignt neuroleptika-syndrom (NMS) har observerats hos patienter som fått klorazapin enbart eller tillsammans med litium eller andra CNS-aktiva läkemedel.

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar:

Tabellen nedan (Tabell 6) sammanfattar de ackumulerade biverkningarna som rapporterats spontant eller i de kliniska studierna.

Tabell 6: Frekvens biverkningar under behandling med Clozapine Actavis, uppskattad från spontanrapporter eller från kliniska studier

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10000$) inklusive enskilda rapporter.

Infektioner och infestationer Ingen känd frekvens	Sepsis*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper) Ingen känd frekvens	Hematologisk malignitet
Sjukdomstillstånd i blodet och det lymfatiska systemet Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Leukopeni, minskat antal vita blodkroppar/neutropeni, eosinofili, leukocytos Agranulocytos Anemi Trombocytopeni, trombocytomi
Immunsystemet Ingen känd frekvens	Angioödem*, leukocytoklastisk vaskulit*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*
Endokrina systemet Ingen känd frekvens	Pseudofeokromocytom*
Nutritionsrubbnings- och ämnesomsättningsjukdomar Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta	Viktökning Diabetes mellitus, nedsatt glukostolerans, fetma* Hyperosmolär koma, ketoacidosis, allvarlig hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
Psykiska sjukdomar	Dysartri

Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Stamning Rastlöshet, agitation
Sjukdomar i nervsystemet Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Dåsighet/sedering, yrsel Kramper/muskelryckningar/myokloniska ryck, extrapyramidala symptom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk Malignt neuroleptikasyndrom Förvirring, delirium Tardiv dyskinesi, symtom på tvångssyndrom Kolinergt syndrom (efter abrupt utsättning)*, EEG-förändringar*, pleurotonus*, restless legs syndrom*
Ögon Vanliga	Dimsyn
Hjärtsjukdomar Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Takykardi EKG-förändringar Cirkulatorisk kollaps, arytmier, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning Kardiomyopati, hjärtstillestånd Myokardinfarkt**, myokardit**, bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klopapinrelaterad kardiomyopati*
Kärlsjukdomar Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Synkope, postural hypotension, hypertension Tromboembolism Hypotension*, venös tromboembolism
Sjukdomar i andningsorganen Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektioner, vilka kan vara dödliga, sömnapnésyndrom* Andningsdepression/andningsstillestånd Pleural effusion*, nästäppa*
Mag-tarmkanalens sjukdomar Mycket vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Förstoppning, hypersalivation Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet Dysfagi Tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal klumpbildning, förstoring av öronspottkörteln Appendicit *, **, ***, Megacolon*, **, tarminfarkt/ischemi*, **, intestinal nekros*, **, tarmsår*, **, tarmperforering*, **, diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*
Lever- och gallsjukdomar Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden

Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Pankreatit, hepatit, kolestatisk gulsot Fulminant levernekros Leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive de hepatiska fall som leder till livshotande konsekvenser såsom leverskada (hepatisk, kolestatisk och blandad), leversikt som kan vara dödlig och levertransplantation*.
Hudens och underhudens sjukdomar Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Hudreaktioner Pigmentstörning*
Muskuloskeletala systemet och bindväv Ingen känd frekvens	Rabdomyolys*, muskelsvaghet*, muskelkramper*, muskelsmäta*, systemisk lupus erythematosus*
Njur- och urinvägssjukdomar Vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Urininkontinens, urinretention Tubulointerstitiell nefrit Njursvikt*, nattlig enures*
Graviditet, puerperium och perinatalperiod Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Sjukdomar i reproduktionsorganen Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Priapism Retrograd ejakulation*
Allmänna symtom Vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Benign hypertermi, störningar i svettningss-/temperatur-regleringen, feber, trötthet Plötslig, oförklarlig död Polyserosit*
Utredningar Sällsynta	Ökat kreatinkinas (CK)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer Mindre vanliga	Fall (förknippat med klorazepinducerat anfall, somnolens, postural hypotension, motorisk och sensorisk instabilitet)*

*Biverkningar från spontanta fallrapporter och litteraturfall från efter godkännandet för försäljning.

**Dessa biverkningar var ibland dödliga.

***Inklusive appendicit med perforation.

Mycket sällsynta händelser av ventrikulär takykardi med QT förlängning som kan ha samband med Torsades de Pointes har observerats. Det finns inget fastställt orsakssamband med användningen av detta läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdosering

I de fall av överdosering, avsiktlig eller oavsiktlig, för vilka information om utgången föreligger, är mortaliteten omkring 12 %. De flesta dödsfallen inträffade i samband med hjärtsvikt eller pneumoni, orsakat av aspiration och förekom vid doser över 2000 mg. Det finns rapporter om patienter som tillfrisknat efter överdoser på mer än 10 000 mg. Intag av doser så låga som 400 mg har emellertid hos några få vuxna individer, framförallt de som inte tidigare har exponerats för klorzapin, lett till livshotande komatösa tillstånd och i ett fall till döden. Hos små barn gav en dos på 50 till 200 mg stark sedering eller koma utan att vara dödlig.

Tecken och symtom

Dåsighet, letargi, areflexi, koma, förvirring, hallucinationer, agitation, delirium, extrapyramidala symtom, hyperreflexi, kramper, hypersalivation, mydriasis, dimsyn, termolabilitet; hypotension, kollaps, takykardi, hjärtarytmier; aspirationspneumoni, dyspné, andningsdepression eller respiratorisk insufficiens.

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot klorzapin.

Ventrikelsköljning och/eller administrering av aktivt kol inom de första 6 timmarna efter intag. Det är inte troligt att peritonealdialys och hemodialys har någon effekt. Symtomatisk behandling med kontinuerlig övervakning av hjärta, andning, kontroll av elektrolyter och syra-bas-balans. Användning av adrenalin ska undvikas vid behandling av hypotension på grund av risken för en "omvänd adrenalin" effekt.

Noggrann medicinsk övervakning är nödvändig i minst 5 dagar då fördröjda reaktioner kan uppkomma.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptikum; Diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner
ATC-kod N05AH02

Verkningsmekanism

Klorzapin är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika.

I farmakologiska djurstudier har substansen inte framkallat katalepsi eller hämmat apomorfin- eller amfetamin-inducerat stereotypt beteende. Det har endast en svag

dopaminreceptorblockerande effekt på D₁, D₂, D₃, och D₅-receptorerna, men visar hög potens vid D₄-receptorn.

Farmakodynamisk effekt

Klozapin har potent anti-alfa-adrenerg, antikolinerg, antihistaminerg och arousal-reaktionshämmande effekter. Det har också visat sig inneha antiserotoninerga egenskaper.

Klinisk effekt och säkerhet

Klozapin ger en snabb och påtaglig sedering och en antipsykotisk effekt hos terapieresistenta schizofrenipatienter. Klozapin har visat sig ha effekt både på positiva och negativa schizofrena symtom hos dessa patienter, huvudsakligen korttidsstudier. I en öppen klinisk studie på 319 terapieresistenta patienter behandlade i 12 månader visade 37 % av patienterna en kliniskt betydelsefull förbättring under den första behandlingsveckan och ytterligare 44 % vid slutet av de 12 månaderna. Förbättringen definierades som reduktion av "Brief Psychiatric rating Scale Score" på ca 20 % från utgångsvärdet. Dessutom har förbättring av vissa aspekter av kognitiv dysfunktion beskrivits.

I jämförelse med traditionella neuroleptika ger klozapin färre av de svåra extrapyramidala reaktionerna, som akut dystoni, parkinsonliknande biverkningar och akatysi. I motsats till klassiska neuroleptika ger klozapin heller ingen eller endast liten förhöjning av prolaktinvärdet. Detta gör att biverkningar som gynekomasti, amenorré, galaktorré och impotens kan undvikas.

Potentiellt allvarliga biverkningar av klozapin är granulocytopeni och agranulocytos som förekommer med en uppskattad frekvens på 3 % respektive 0,7 %. Med tanke på detta ska användningen av klozapin begränsas till patienter som är terapieresistenta eller patienter med psykos som har parkinsonism och där andra behandlingar har misslyckats (se avsnitt 4.1) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se avsnitt 4.4 samt avsnitt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Absorptionen av oralt administrerat klozapin är 90 % till 95 % och varken absorptionshastigheten eller absorptionsgraden påverkas av föda.

Klozapin genomgår måttlig första passage metabolism vilket ger en absolut biotillgänglighet på 50 % till 60 %.

Distribution

Maximal blodkoncentration under steady state-förhållanden uppnås i genomsnitt vid 2,1 timme (intervall: 0,4-4,2 timmar) vid administrering två gånger dagligen och distributionsvolymen är 1,6 l/kg. Klozapin binds cirka 95 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Klozapin metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring av CYP1A2 och CYP3A4, och i viss utsträckning av CYP2C19 och CYP2D6. Av huvudmetaboliterna är det endast demetylmetaboliten som är aktiv. Dess farmakologiska aktivitet liknar klozapins men är avsevärt svagare och har kort duration.

Eliminering

Elimineringen är bifasisk med en terminal halveringstid på i genomsnitt 12 timmar (intervall: 6-26 timmar). Efter enstaka doser på 75 mg var den terminala halveringstiden i genomsnitt 7,9 timmar. Efter administrering av doser på 75 mg i minst 7 dagar uppnåddes steady state och den terminala halveringstiden ökade till 14,2 timmar.

Endast spårmängder av oförändrat läkemedel återfinns i urin och feces. Cirka 50 % av den administrerade dosen utsöndras som metaboliter i urinen och 30 % i feces.

Linjäritet/icke-linjäritet

Dosökningar från 37,5 mg till 75 mg och 150 mg administrerat två gånger dagligen, gav vid steady state en linjär dosproportionell ökning av ytan under plasmakoncentration/tidskurvan (AUC) samt av högsta respektive lägsta plasmakoncentration.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet (för reproduktionstoxicitet, se avsnitt 4.6) visade inte några särskilda risker för människa.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Povidon

Talk

Majsstärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Pregelatiniserad stärkelse

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Clozapine Actavis 25 mg tabletter:

50x1 tabletter i endos blisterförpackningar

100 tabletter i blisterförpackningar

100 tabletter i plastburk, endast för dosdispensering och sjukhusbruk.

Clozapine Actavis 100 mg tabletter:

50x1 tabletter i endos blisterförpackningar

100 tabletter i blisterförpackningar

500 tabletter i plastburk, endast för dosdispensering och sjukhusbruk.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 14391
100 mg: 14392

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

25 mg: 1998-12-18 / 2008-12-18
100 mg: 1998-12-18 / 2008-12-18

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026 02 23