

PRODUKTRESUMÉ

Klozapin kan ge upphov till agranulocytos. Användningen skall begränsas till patienter:

- med schizofreni, som ej svarat på eller är intoleranta mot neuroleptika, eller patienter 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 symptom 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 noggrant av förskrivande läkare. Vid varje besök måste patienter som får klozapin påminnas om att omedelbart kontakta läkaren om någon form av infektion börjar utvecklas. Särskilt måste man vara uppmärksam på influensaliknande symptom som feber eller halsont och varje tecken på infektion som kan tyda på neutropeni (se avsnitt 4.4).

Klozapin skall 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 behandlingsmånaderna och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken och symptom på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symptom som efterliknar myokardinfarkt (se avsnitt 4.4).

Om myokardit eller kardiomyopati misstänks skall klozapin-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).

1. LÄKEMEDELST NAMN

Clozapine Holsten 25 mg tabletter
Clozapine Holsten 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg: varje tablett innehåller 25 mg klozapin.
100 mg: varje tablett innehåller 100 mg klozapin.

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos:
25 mg: varje tablett innehåller 46 mg laktos.
100 mg: varje tablett innehåller 182 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

25 mg: Ljusbula till gula, runda, ungefär 6,0 mm i diameter, icke-dragerade tabletter, präglade med "FC" och "1" på var sida av brytskåran på ena sidan av tabletten och slät på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg: Ljusbula till gula, runda, ungefär 10,0 mm i diameter, icke-dragerade tabletter präglade med "FC" och "3" på vardera sidan av brytskåran på ena sidan av tabletten och slät på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Terapieresistent schizofreni

Klozapin är avsett för behandling av terapieresistenta schizofrenipatienter och schizofrenipatienter som får allvarliga, icke behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra neuroleptika, inklusive atypiska neuroleptika.

Terapieresistens 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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen skall 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 behandling med klozapin skall begränsas till patienter med ett totalantal på 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 klopazin, som t ex bensodiazepiner eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.5).

Byte från tidigare neuroleptikabehandling till klopazin

Kombination av klopazin med andra neuroleptika rekommenderas i allmänhet inte. När klopazin insättes hos en patient som får annan oral neuroleptikabehandling rekommenderas att först avsluta detta neuroleptikum genom att gradvis reducera dosen.

Följande dosering rekommenderas:

Terapieresistenta schizofrenipatienter

Initialdos

12,5 mg en eller två gånger första dagen, följt av 25 mg en eller två gånger 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 (ej överstigande 100 mg), upp till 900 mg/dag tillåtas. Dock 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 skall 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 reduktion av dosen under 1 till 2 veckor. Om behandlingen måste avbrytas abrupt skall 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 skall behandlingen återinsättas med 12,5 mg, 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 skall dock ske med yttersta försiktighet hos sådana patienter som fått andnings- eller hjärtstillestånd vid den initiala dositreringen (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

Startdos

Startdosen får inte överstiga 12,5 mg/dag och bör ges på kvällen. Efterföljande dosökningar skall göras med 12,5 mg åt gången med högst två dosökningar per vecka upp till maximalt 50 mg, vilket är den dos som skall 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 skall endast undantagsvis överskridas och den maximala dosen 100 mg per dag får aldrig överskridas.

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

Underhållsdos

När fullständig remission av de psykotiska symptomen 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 symptomen återkommer kan klorzapin-dosen 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, som beskrivs i avsnitt 4.4., uppkommer. I en sådan situation är noggrann psykiatrisk övervakning av patienten viktig eftersom symptomen kan återkomma snabbt.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Patienter 60 år och äldre

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

Administreringssätt

Clozapine Holsten administreras oralt.

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).
- Klorzapinframkallad agranulocytos i anamnesen.
- Behandling med klorzapin får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depåneuroleptika avrådes.
- Försämrad benmärgsfunktion.
- Okontrollerad epilepsi.
- Alkohol- och toxiskt utlösta psykosor, 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 och risken för dödligt förlopp av agranulocytos har avtagit markant sedan kontroll av totalantalet på neutrofila granulocyter infördes. Följande försiktighetsåtgärder är därför obligatoriska och skall följas i enlighet med de officiella rekommendationerna.

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

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

Innan behandling inleds skall behandlande läkare överväga att utföra EKG.

Säkerhetsåtgärderna som måste följas fullständigt av förskrivande läkare:

Innan behandling inleds måste läkaren försäkra sig om att patienten inte tidigare haft någon hematologisk biverkning av klozapin, som krävde att behandlingen avbröts. Klozapin bör inte förskrivas i större mängd än vad som förbrukas mellan två blodkontroller.

Behandlingen med Clozapine Holsten måste omedelbart avbrytas om totalvärdet på neutrofila granulocyter är lägre än $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), vid något tillfälle under behandlingen. Patienter där behandlingen avbrutits av någon av dessa anledningar får inte på nytt exponeras för klozapin.

Vid varje besök måste patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon form av infektion utbryter. Man skall vara särskilt uppmärksam på influensaliknande symptom som feber eller halsont och andra tecken på infektion, som kan tyda på neutropeni. Information skall ges till patienter och vårdgivare om att blodkontroll genast skall göras vid sådana symptom. Förskrivande läkare rekommenderas föra in patienternas blodvärden i journalen och att 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 skall noggrant undersökas av hematolog innan behandling med klozapin startas.

Patienter som har lågt antal vita blodkroppar på grund av benign etnisk neutropeni, skall ägnas speciell uppmärksamhet. Klorazapin-behandling hos denna grupp bör starta först 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 klorazapin, för att säkerställa att endast patienter med totalantalet neutrofila granulocyter $>1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), får klorazapin. Efter behandlingens insättande skall 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..

Kontrollen skall fortsätta så länge behandlingen pågår som tidigare rapporterat, samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med klorazapin eller tills hematologisk återhämtning har inträtt (se nedan Lågt totalantalet neutrofila granulocyter). Vid varje besök skall patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon infektion, feber, halsont eller andra influensaliknande symptom utbryter. Differentialräkning av antalet blodkroppar måste utföras omedelbart om några tecken eller symptom på infektion uppkommer.

Lågt totalantalet 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 klorazapin, måste hematologisk utredning göras minst två gånger per vecka tills patientens totalantalet på neutrofila granulocyter stabiliserats inom intervallet $1000-1500/\text{mm}^3$ ($1,0-1,5 \times 10^9/\text{l}$) eller högre. Efter stabilisering och/eller resolution måste antalet neutrofila granulocyter (ANC) kontrolleras varje månad under hela behandlingen.

Clozapine Holsten-behandlingen skall omedelbart avbrytas om totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Differentialräkning av antalet blodkroppar skall därefter göras dagligen och patienterna skall noga observeras så att eventuella influensaliknande symptom eller andra symptom, som tyder på infektion, upptäcks. För att säkerställa blodvärdena rekommenderas att utföra två blodkroppsräkningar under två på varandra följande dagar. Klorazapin-behandlingen skall dock avbrytas efter den första blodkroppsräkningen. Efter klorazapin-behandlingen avbrutits krävs hematologisk utredning tills blodkroppsvärdena återgått till de normala.

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

	Antal blodkroppar	Åtgärd
	ANC/ mm^3 (l)	
	≥ 1500 ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Behandlingen kan fortsätta
	1000 - 1500 ($1,0 \times 10^9$ - $1,5 \times 10^9$)	Behandlingen kan fortsätta. Kontrollera blodvärdena två gånger per vecka tills de stabiliserats eller ökar och därefter en gång i månaden efter stabilisering och/eller resolution.
	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Behandlingen skall omedelbart avbrytas. Kontrollera blodvärdena dagligen tills de är normala, övervaka patienten med avseende på infektion. Patienten får ej på nytt exponeras för klorazapin

Om klorazapin har utsatts och absolutvärdet på neutrofila granulocyter sjunker under $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) skall en erfaren hematolog involveras i behandlingen.

Patienter med benign etnisk neutropeni (BEN)

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

Tabell 2 Åtgärder som ska vidtas med Clozapine Holsten 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 Holsten kan fortsätta
500–999 ($0,5 \times 10^9\text{--}0,9 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Holsten 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 Holsten ska omedelbart avbrytas, kontrollera blodvärdena dagligen tills den hematologiska avvikelserna försvunnit och övervaka avseende infektion. Exponera inte patienten på nytt.

Terapiavbrott av hematologiska skäl

Patienter hos vilka behandlingen med Clozapine Holsten har avbrutits på grund av lågt totalantal neutrofila granulocyter (se ovan) får inte på nytt exponeras för klopabin.

Förskrivande läkare rekommenderas att införa patienternas blodvärden i journalen och att vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienterna av misstag åter utsätts för läkemedlet. Patienter ska kontrolleras varje vecka i fyra veckor vid avslutad behandling.

Terapiavbrott av andra skäl

Patienter som har intagit klopabin 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 Holsten 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, bör kontrolleras varje vecka på totalantalet neutrofila granulocyter i ytterligare 6 veckor. Om inga onormala värden observeras 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 åter titreras (se avsnitt 4.2). 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 Holsten.

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

Behandlingstid före avbrott	Episoder av neutropeni före avbrott	Avbrottets varaktighet	Rekommenderad kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter
$\geq$ Två år	Nej	Irrelevant	Schema som användes före avbrottet (dvs. årliga kontroller).
$\geq$ Två år	Ja	3 dagar till < 4 veckor	Veckovis i 6 veckor.
> 18 veckor – två år	Ja/Nej	3 dagar till < 4 veckor	Om ingen

			hematologisk avvikelse inträffar efter denna period ska kontroller ske med högst fyra veckors mellanrum.
≥ 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	

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat.

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

Eosinofili

Det rekommenderas att behandlingen med klopazin avbryts vid **eosinofili**, om eosinofilvärdet stiger över 3000/mm³ (3,0x10⁹/l). Behandlingen får återinsättas endast om eosinofilvärdet sjunkit under 1000/mm³ (1,0x10⁹/l).

Trombocytopeni

Det rekommenderas att behandlingen med klopazin avbryts vid **trombocytopeni**, om trombocytvärdet sjunker under 50 000/mm³ (50x10⁹/l).

Kardiovaskulär sjukdom

Ortostatisk hypotension, med eller utan synkope, kan uppträda under behandling med klopazin. I sällsynta fall kan kollapsen vara djup och åtföljas av hjärt- och/eller 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 klopazin. 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 klopazin 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 klopazinanvändning. Även dessa inkluderar dödsfall. Myokardit eller kardiomyopati skall misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de första 2 månaderna av behandlingen och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken och symptom på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symptom som liknar hjärtinfarkt. Andra symptom som kan uppträda, förutom de nämnda, är influensaliknande symptom. Om myokardit eller kardiomyopati misstänks skall klopazin-behandlingen omedelbart avbrytas och patienten skall genast remitteras till kardiolog.

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

Patienter som fått klopazininducerad myokardit eller kardiomyopati får inte på nytt exponeras för klopazin.

Myokardinfarkt

Därutöver finns det rapporter efter godkännandet för försäljning på **myokardinfarkt** som kan vara dödlig. Orsakssambanden var svårbedömda i de flesta av dessa fall pga. allvarliga underliggande hjärtsjukdomar och rimliga alternativa orsaker.

QT-intervallförlängning

I likhet med andra neuroleptika, är det tillrådligt med försiktighet för patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller tidigare **QT-förlängning** i familjen.

I likhet med andra neuroleptika, ska försiktighet iakttas när klopazin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QT_c-intervallet.

Cerebrovaskulära biverkningar

Ungefär en tre gånger ökad risk för **cerebrovaskulära biverkningar** har setts i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier hos dementa patienter som behandlats med atypiska neuroleptika. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra neuroleptika eller andra patientpopulationer. Klopazin ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Risk för tromboembolism

Eftersom klopazinbehandling har satts i samband med uppkomst av **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 klopazin och preventiva åtgärder bör insättas.

Kramper

Patienter med epilepsi i anamnesen skall noggrant observeras under klopazin-behandlingen, eftersom kramper har rapporterats och dessa är dosrelaterade. I sådana fall skall dosen reduceras (se avsnitt 4.2) och vid behov skall antiepileptika insättas.

Antikolinerga effekter

Klopazin har en antikolinerg verkan som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid **prostataförstoring** och **trångkammavinkelglaukom** fordras noggrann övervakning. Klopazin 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**, **megakolon** och **intestinalt infarkt/ischem**, **appendicit** (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 skall försiktighet iakttas, 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 frekvens inom de första 3 veckorna, kan uppträda under behandling med klopazin. Feberreaktionen är i allmänhet benign. Någon gång kan den åtföljas av en ökning eller sänkning av totalantalet neutrofila granulocyter. Patienter med feber skall noggrant undersökas för att utesluta en potentiell, bakomliggande infektion eller utveckling av agranulocytos. Vid hög feber bör man överväga möjligheten av **malignt neuroleptikasyndrom** (NMS). Om diagnosen NMS kan bekräftas ska behandling med klopazin avbrytas omedelbart och lämpliga medicinska åtgärder ska sättas in.

Fall

Klopazin 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.

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.

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 startat 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 startar en behandling med atypiska neuroleptika bör genomgå ett fastande blodglukostest i början av behandlingen och periodvis under behandlingen. Patienter som utvecklar symtom på hyperglykemi under behandling med atypiska neuroleptika bör genomgå ett fastande blodglukostest. I vissa fall har hyperglykemin försvunnit när behandlingen med den atypiska neuroleptikan har avbrutits; vissa patienter har dock krävt en fortsatt diabetesbehandling trots avbruten behandling av det misstänka läkemedlet. 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 för 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), skall patienten noga observeras med avseende på återkommande psykotiska symptom och symptom 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 erhålla klorzapin, men leverfunktionstest bör tas regelbundet.

Leverfunktionstest skall tas på patienter som under klorzapin-behandlingen får symptom som kan tyda

på **leverdysfunktion**, t ex illamående, kräkningar och/eller anorexi. Om de ökade värdena är kliniskt betydelsefulla (mer än 3 gånger den övre normalgränsen) eller om symptom på gulsot uppkommer måste behandlingen med klorapin avslutas. Behandlingen kan endast återinsättas (se "Återinsättande av behandling" i avsnitt 4.2) om leverfunktionsvärdena återgått till de normala. I sådana fall skall leverfunktionen efter återinsättandet av klorapin 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 klorapin-behandling och fall av takykardi, som kan vara ihållande, har rapporterats. Patienter 60 år och äldre, 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 klorapin, som t ex urinretention och förstoppning.

Ökad dödlighet hos äldre 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 Holsten är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikation vid samtidig användning

Substanter som är kända för att hämma benmärgen skall inte användas samtidigt med Clozapine Holsten (se avsnitt 4.3).

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

Alkohol skall inte intas samtidigt med klorapin på grund av potentiering av den sedativa effekten.

Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

Klorapin kan förstärka de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, som t ex narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet tillråds då klorapin insättes hos patienter som får bensodiazepin eller några andra 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 substanser som har antikolinerga, hypotensiva eller andningsdepressiva effekter, då dessa läkemedel kan ge additiva effekter.

På grund av de anti-alfaadrenerga egenskaperna kan klorapin reducera den blodtryckshöjande effekten av noradrenalin eller andra viktiga alfa-adrenergika och upphäva pressoreffekten av adrenalin.

Samtidig administrering av substanser, som hämmar cytokrom P450-isoenzymernas aktivitet, kan öka nivåerna av klorapin och dosen av klorapin 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 klorapin mindre sannolika. Farmakokinetiska interaktioner med CYP3 A4-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 koffeininlag 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.

Interaktion mellan citalopram och klorzapin har rapporterats, vilket innebär att det kan finnas en ökad risk för biverkningar associerade till klorzapin. Bakgrunden till denna interaktion har inte fullständigt klarlagts.

Samtidig administrering av substanser som inducerar cytokrom P450-enzymerna kan reducera plasmanivåerna av klorzapin och leda till minskad effekt. Substanser 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-isoenzymer. 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 skall försiktighet iakttas när klorzapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QT_c intervallet eller som orsakar elektrolytobalans.

Hänvisning till de läkemedelsinteraktioner som anses vara de viktigaste med klorzapin finns i Tabell 2 nedan (detta är inte en fullständig lista).

Tabell 2: Hänvisning till de vanligaste läkemedelsinteraktionerna med klorazepat

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva (t ex karbamazepin, kloramfenikol, sulfonamider (t ex trimetoprim/sulfametoxazol), pyrazolon-analgetika (t ex fenylobutazon), penicillamin, cytotoxiska medel och långverkande depotinjektioner med neuroleptika)	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmärgsdepression	Klorazepat får inte användas samtidigt med andra medel som har en välkänd förmåga att hämma benmärgsfunktion (se avsnitt 4.3)
Bensodiazepiner	Samtidig användning kan öka risken för cirkulatorisk kollaps, vilket kan leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd	Även om förekomsten är sällsynt, tillråds försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i kombinationsbehandlingens början eller när klorazepat läggs till en etablerad bensodiazepin-behandling.
Antikolinergika	Klorazepat potentierar effekten av dessa läkemedel genom additiv antikolinerg aktivitet.	Observera patienter med avseende på antikolinerga biverkningar t ex konstitution, i synnerhet vid användning för att avhjälpa hypersalivering.
Blodtryckssänkande läkemedel	Klorazepat kan potentiella den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av sin sympatomimetiska antagonistiska effekt	Försiktighet tillråds om klorazepat används samtidigt som blodtryckssänkande medel. Patienter skall upplysas om risken för hypotension, i synnerhet under dosjusteringens 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 substanser	Försiktighet tillråds om klorazepat används samtidigt som andra CNS-aktiva medel. Upplys patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och råd dem att inte köra fordon eller handha maskiner.
Substanser med hög grad av proteinbindning (t ex warfarin och digoxin)	Klorazepat kan orsaka en ökning i plasmakoncentration hos dessa substanser på grund av konkurrens om bindning till plasmaproteiner	Patienter skall övervakas med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa substanser, och den proteinbundna substansen skall dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till klorazepatläkemedelsbehandling kan ge en minskning av klorazepats plasmakoncentration.	Om fenytoin måste användas, skall patienten noggrant övervakas med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symptom
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla malignt neuroleptika-syndrom (NMS)	Var uppmärksam på tecken och symptom på NMS

CYP1A2-inducerare (t.ex. omeprazol)	Samtidig användning kan minska klopazins plasmakoncentration.	Risk för minskad effektivitet av klopazin bör beaktas.
CYP1A2-inhibitorer t.ex. fluvoxamin, koffein, ciprofloxacin, perazin eller hormonella preventivmedel (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig användning kan öka klopazins plasmakoncentration.	Risk för ökning av biverkningar. Försiktighet krävs också vid avbrytande av samtidig behandling med CYP1A2- eller CYP3A4-inhiberande läkemedel, då detta kan resultera i sänkta klopazinnivåer. Effekten för CYP2C19-inhibition kan vara minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade kliniska data rörande gravida kvinnor som behandlats med klopazin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vid graviditet, embryonal/foster- utveckling, förlossning, eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive klopazin) 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 klopazin utsöndras i bröstmjölk och har en effekt på barn som ammas. Därför skall kvinnor som ammar inte ta klopazin.

Fertilitet

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

Kvinnor i fertil ålder

Byte från andra neuroleptika till klopazin 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 klopazin och lägre kramptröskel skall bilkörning eller handhavande av maskiner undvikas, särskilt under de första behandlingsveckorna.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen för klopazin 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 terapiresistent schizofreni och psykotiska besvär, som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats. Blodkontroller utgör en väsentlig del i vården av patienter som får klopazin, 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 upplevda biverkningarna med klorzapin är agranulocytos, kramper, kardiovaskulära effekter och feber (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningarna är dåsig het/sedering, yrsel, takykardi, förstoppning och hypersalivation.

Data från kliniska studier visade att behandlingen avbröts hos en varierande andel av klorzapinbehandlade patienter (från 7,1 %-15,6 %) till följd av en biverkan, inkluderat enbart de biverkningar som rimligtvis kunde vara kopplat till klorzapin. De vanligare händelserna som ansågs vara orsak till en avbruten behandling var leukopeni, somnolens, yrsel (exkl. vertigo) och psykotiska besvär.

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 avbrytande av behandlingen är nödvändig för att förhindra utveckling av livshotande agranulocytos är kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter obligatorisk (se avsnitt 4.4).

Tabell 3 nedan sammanfattar den uppskattade incidensen av agranulocytos under olika perioder av klorzapin-behandlingen.

Tabell 3: 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 Clozapine 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 Clozapine Patient Monitoring Service livstidsregister (0 - 11,6 år mellan 1989 och 2001) är 0,78 %. Majoriteten av fallen (ungefär 70 %) inträffar inom de första 18 behandlingsveckorna.

Metabolism och nutrition

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 ketoacidosis/hyperosmolär koma, har i mycket sällsynta fall rapporterats för patienter som tidigare inte haft hyperglykemi. Glukosnivåerna normaliserades hos de flesta patienter efter det att klorzapinbehandlingen 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).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga biverkningar är dåsig het/sedering och yrsel.

Klorzapin kan orsaka EEG-förändringar som kan anta "spike and wave" utseende. En dosberoende sänkning av krampterskeln kan framkalla myokloniska ryck eller generaliserade krampanfall. Dessa symptom är vanligare vid snabb dosökning och hos patienter med epilepsi. I dessa fall skall dosen reduceras och vid behov skall antiepileptika insättas. Karbamazepin skall 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 klozapin få delirium.

Tardiv dyskinesi har rapporterats i mycket sällsynta fall hos patienter som tar klozapin och som tidigare har behandlats med andra neuroleptika. Patienter som utvecklat tardiv dyskinesi med andra neuroleptika har förbättrats med klozapinbehandling.

Hjärtat

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 dositeringen. Cirkulationskollaps som en följd av kraftig hypotension, har rapporterats för klozapin, särskilt i samband med aggressiv titrering. Detta kan leda till allvarliga konsekvenser som hjärt- och andningsstillestånd.

En minoritet av klozapinbehandlade 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 klozapin. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är oklar. Sådana avvikelser har dock observerats hos patienter med myokardit, vilket därför skall 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 med klozapin. 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 kardit.

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

Blodkärl

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

Förhöjda leverenzymvärden, vilka är övergående och asymptomatiska, kan förekomma. Hepatit och kolestatisk gulsot har observerats i sällsynta fall. Mycket sällsynta fall av fulminant levernekros har rapporterats. Om gulsot utvecklas skall klozapin utsättas (se 4.4). Sällsynta fall av akut pankreatit har inträffat.

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

Allmänna symptom

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

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell:

Tabellen nedan (Tabell 4) sammanfattar de ackumulerade biverkningarna som rapporterats spontant eller i de kliniska studierna.

Tabell 4: Frekvens biverkningar under behandling med klorzapin, uppskattad från spontanrapporter eller från kliniska studier

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)	
Ingen känd frekvens	Hematologisk malignitet
Infektioner och infestationer	
Ingen känd frekvens	Sepsis*
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Leukopeni/minskade halter av vita blodkroppar/neutropeni, eosinofili, leukocytos
Mindre vanliga	Agranulocytos
Sällsynta	Anemi
Mycket sällsynta	Trombocytopeni, trombocytemi
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Angioödem*, leukocytoklastisk vaskulit*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens:	Pseudofeokromocytom*
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktökning
Sällsynta	Diabetes mellitus, nedsatt glukostolerans, fetma*
Mycket sällsynta	Hyperosmolär koma, ketoacidosis, allvarlig hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Dysartri
Mindre vanliga	Dysfemi
Sällsynta	Agitation, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Dåsighet/sedering, yrsel
Vanliga	Anfall/ kramper /myokloniska ryck, extrapyramidala symptom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk

Mindre vanliga	Malignt neuroleptikasyndrom
Sällsynta	Förvirring, delirium
Mycket sällsynta	Tardiv dyskinesi, tecken på tvångssyndrom
Ingen känd frekvens	Kolinergt syndrom (efter plötsligt avbrytande)*, EEG-förändringar*, pleurotonus*, restless legs syndrom*
Ögon	
Vanliga	Dimsyn
Hjärtat	
Mycket vanliga	Takykardi
Vanliga	EKG-förändringar
Sällsynta	Cirkulatorisk kollaps, arytm, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning
Mycket sällsynta	Kardiomyopati, hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens	Myokardinfarkt*, **, myokardit**, bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klopapinrelaterad kardiomyopati*
Blodkärl	
Vanliga	Synkope, postural hypotension, hypertension
Sällsynta	Tromboembolism
Ingen känd frekvens	Hypotension*, venös tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynta	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektioner, vilka kan bli fatala, sömnapné syndrom*
Mycket sällsynta	Andningsdepression/andningsstillestånd
Ingen känd frekvens	Pleural effusion*, nästäppa*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Förstoppning, hypersalivation
Vanliga	Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet
Sällsynta	Dysfagi
Mycket sällsynta	Tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal impaktion, förstoring av öronspottkörteln
Ingen känd frekvens	Megacolon*, **, tarminfarkt/ischemi*, **, intestinal nekros*, **, tarmsår*, **, tarmperforering*, **, diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*, appendicit *, **, ***
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda enzymvärden
Sällsynta	Pankreatit, hepatit, kolestatisk gulsot
Mycket sällsynta	Fulminant levernekros
Ingen känd frekvens	Leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive de hepatiska fall som får livshotande följder såsom leverskada (hepatisk, kolestatisk och blandad), leversvikt som kan vara dödlig och levertransplantation*
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta	Hudreaktioner
Ingen känd frekvens	Pigmentstörning*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	

Ingen känd frekvens:	Rabdomyolys*, muskelsvaghet*, muskelkramper*, muskelsmärta*, systemisk lupus erythematosus*
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urininkontinens, urinretention
Mycket sällsynta	Tubulointerstitiell nefrit
Ingen känd frekvens	Njursvikt*, nattlig enures*
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens:	Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta	Priapism
Ingen känd frekvens	Retrograd ejakulation*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
Vanliga	Trötthet, feber, benign hypertermi, störningar i svettning-/temperaturregleringen
Mycket sällsynta	Plötslig, oförklarlig död
Ingen känd frekvens	Polyserosit*
Undersökningar	
Sällsynta	Ökat kreatininkinas (CK)
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanlig	Fall (förknippad med klorzapininducerad anfall, somnolens, postural hypotension, motorisk och sensorisk instabilitet)*

*Biverkningar efter marknadsintroduktionen enligt spontanrapportering och fallrapporter i litteraturen.

**Vissa fall har haft dödlig utgång.

***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.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hematologisk malignitet (HM)

Epidemiologiska studier har visat på ett kumulativt dos- och tidsberoende samband mellan klorzapin och hematologisk malignitet. I en stor kohortstudie var den absoluta risken att utveckla en hematologisk malignitet 61 fall per 100 000 personår bland klorzapinbehandlade patienter, kontra 41 fall per 100 000 personår hos dem som fick andra antipsykotiska läkemedel, vilket motsvarar 0,7 % hos klorzapinanvändare kontra 0,5 % i den andra gruppen, under en genomsnittlig uppföljningstid på 12,3 år. En hög kumulativ klorzapinexponering 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 klorzapinbehandlade patienter kan bidra till dessa uppskattningar.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I de fall av överdosering av klorazapin, 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 klorazapin, 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 symptom

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

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot klorazapin.

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. Symptomatisk behandling med kontinuerlig övervakning av hjärta, andning, kontroll av elektrolyter och syra-bas-balans. Användning av adrenalin skall 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 och tiazepiner, ATC-kod N05AH02

Verkningsmekanism

Klorazapin är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika.

I farmakologiska djurstudier har substansen inte framkallat katalepsi eller hämmat apomorf- eller amfetamin-inducerat stereotyp beteende. Det har endast en svag dopaminreceptorblockerande effekt på D₁-, D₂-, D₃-, och D₅-receptorerna, men visar hög potens vid D₄-receptorn.

Farmakodynamiska effekter

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

Klinisk effekt och säkerhet

Klorazapin ger en snabb och påtaglig sedering och en antipsykotisk effekt hos terapiresistenta schizofrenipatienter. Klorazapin har visat sig ha effekt både på positiva och negativa schizofrena symptom hos dessa patienter, huvudsakligen i korttidsstudier. I en öppen klinisk studie på 319 terapiresistenta 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 klorzapin färre av de svåra extrapyramidala reaktionerna, som akut dystoni, parkinsonliknande biverkningar och akatisi. I motsats till klassiska neuroleptika ger klorzapin heller ingen eller endast liten förhöjning av prolaktinvärdet. Detta gör att biverkningar som gynekomasti, amenorré, galaktorré och impotens kan undvikas.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Klorzapin 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. Klorzapin binds cirka 95 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Klorzapin 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 klorzapins men är avsevärt svagare och har kort duration.

Eliminering

Eliminationen är bifasisk med en terminal halveringstid på i medeltal 12 timmar (intervall: 6-26 timmar). Efter enstaka doser på 75 mg var den terminala halveringstiden i medeltal 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 administrerad dos 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
Majsstärkelse

Povidon K30
Kolloidal, vattenfri kiselsyra
Magnesiumstearat
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i Aluminium-PVC/PVDC-blisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar:

25mg: 7, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 eller 500 tabletter i blister.

100 mg: 14, 28, 30, 50, 60, 84, 100 eller 500 tabletter i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstrasse 31-35
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 53298

100 mg: 53299

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-03-06

Datum för den senaste förnyelsen: 2022-01-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-11