

PRODUKTRESUMÉ

Clozapine Stada kan orsaka agranulocytos. Användningen skall 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 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 avsnitt 4.4 och 4.5).

Säkerhetsåtgärderna måste följas fullständigt av förskrivande läkare. Vid varje besök måste patienter som får Clozapine Stada påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare 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).

Clozapine Stada 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 månaderna 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 Clozapine Stada-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. LÄKEMEDLETS NAMN

Clozapine STADA 25 mg tabletter
Clozapine STADA 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clozapine Stada 25 mg tabletter

Varje tablett innehåller 25 mg klozapin.

Clozapine Stada 100 mg tabletter

Varje tablett innehåller 100 mg klozapin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Clozapine Stada 25 mg tabletter

Varje tablett innehåller 53 mg laktosmonohydrat.

Clozapine Stada 100 mg tabletter

Varje tablett innehåller 214 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Clozapine Stada 25 mg tabletter

Ljusbula, runda, plana, odragerade tabletter med fasade kanter märkta med "C" och "Z" på var sida om en djup brytskåra på ena sidan och "25" på den andra sidan. Tabletterna är cirka 6 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Clozapine Stada 100 mg tabletter

Ljusbula, runda, plana, odragerade tabletter med fasade kanter märkta med "C" och "Z" på var sida om en djup brytskåra på ena sidan och "100" på den andra sidan. Tabletterna är cirka 10 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandlingsresistent schizofreni

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

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

Psykos under behandling av Parkinsons sjukdom

Clozapine Stada är även avsett för psykotiska störningar som uppkommer 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 för varje patient. För doser som inte kan nås med denna styrka finns andra läkemedel tillgängliga. En försiktig dosökning och ett uppdelat doseringsschema är nödvändigt för att minimera riskerna för hypotoni, kramper och sedering.

Initiering av Clozapine Stada-behandling ska begränsas till patienter med ett totalantal neutrofila granulocyter $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), inom standardiserade normalvärden.

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

Byte från tidigare neuroleptikabehandling till Clozapine Stada

Clozapine Stada i kombination med andra neuroleptika rekommenderas i allmänhet inte. När Clozapine Stada behandling ska initieras hos en patient som får annan oral neuroleptikabehandling bör behandlingen med detta andra neuroleptikum avslutas genom att gradvis reducera dosen.

Följande dosering rekommenderas:

Behandlingsresistenta schizofrenipatienter

Startdos

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 för att uppnå en dosnivå på upp till 300 mg/dag inom 2 till 3 veckor. Dagsdosen kan vid behov därefter ökas med ytterligare 50 mg 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 kräva högre doser för att uppnå full terapeutisk effekt. I dessa fall kan väl genomtänkta stegvisa dosökningar (inte 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 effektivt bibehållas med en lägre dos hos många patienter. 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

Vid planerat avslut av Clozapine Stada-behandlingen rekommenderas en gradvis reduktion av dosen under 1 till 2 veckor.

Om behandlingen måste avbrytas abrupt ska patienten observeras noggrant med avseende på reaktioner vid utsättande av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

Återinsättande av behandling

Hos patienter som fått sin senaste dos Clozapine Stada för mer än 2 dagar sedan ska 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 för initial behandling. Återtitrering ska dock ske med yttersta försiktighet hos 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 mot Parkinsons sjukdom om detta är indicerat, baserat på motorisk status. Om detta leder till att de psykotiska symptomen återkommer kan klopapindosen ökas stegvis med 12,5 mg per vecka upp till maximalt 100 mg per dag, givet som en eller två delade doser (se ovan).

Avslutning av behandlingen

En gradvis dosreduktion i steg om 12,5 mg under en period om 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 symptomen kan återkomma snabbt.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Clozapine Stada 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 klopapin 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 Stada administreras oralt.
Tabletten ska sväljas med vatten.

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 för granulocytopeni/agranulocytos från tidigare kemoterapi)
- klopapininducerad agranulocytos i anamnesen
- behandling med klopapin får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depotneuroleptika bör avrådes

- nedsatt benmärgsfunktion
- okontrollerad epilepsi
- alkohol och andra toxiskt utlösta psykoser, läkemedelsförgiftningar, komatösa tillstånd
- cirkulationskollaps och/eller CNS-depression av olika orsaker
- svår njur- eller hjärtsjukdomar (t.ex. myokardit)
- aktiv leversjukdom med illamående, anorexi eller gulsot; progressiv leversjukdom, leversvikt
- paralytisk ileus.

4.4 Varningar och försiktighet

Agranulocytos

Klozapin kan orsaka agranulocytos. Incidensen av agranulocytos och dödsfallsfrekvensen hos de som utvecklar agranulocytos har minskat markant sedan kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter infördes. Följande försiktighetsåtgärder är därför obligatoriska och ska utföras i enlighet med de officiella rekommendationerna.

På grund av riskerna som associeras med klozapin ska dess användning begränsas till patienter för vilka behandling är indicerad 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 regelbunden kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter kan göras 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 behandling med klozapin initieras ska patienterna lämna blodprover (se "agranulocytos"), anamnes tas och en vanlig läkarundersökning genomföras. Patienter med tidigare hjärtsjukdom eller onormala hjärtfynd vid läkarundersökning ska remitteras till specialist för ytterligare undersökningar som kan omfatta EKG och patienten ska bara behandlas om nyttan klart överväger riskerna (se avsnitt 4.3). Behandlande läkare ska överväga att ta ett EKG före behandling.

Säkerhetsåtgärderna måste följas fullständigt av förskrivande läkare.

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

Behandlingen med klozapin måste omedelbart avbrytas om totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), vid något tillfälle under behandlingen. Patienter som har avbrutit behandling med klozapin av denna anledning 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. 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 blodprovsresultat 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 undersökas noggrant av en hematolog innan behandling med klozapin påbörjas.

Patienter som har benign etnisk neutropeni ska beaktas särskilt och klorzapinbehandling 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 innan behandling med klorzapin initieras för att säkerställa att endast patienter med totalantalet neutrofila granulocyter $>1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), får klorzapin. Efter behandlingen påbörjats 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.

Kontrollen ska fortsätta så länge behandlingen pågår som tidigare rapporterat, samt ytterligare 4 veckor efter att behandling med klorzapin avslutats eller tills hematologisk återhämtning har skett (se ”Lågt totalantal neutrofila granulocyter” nedan).

Vid varje besök ska patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon form av 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 $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) och $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) under behandling med klorzapin, måste hematologisk utredning göras minst två gånger per vecka tills patientens totalantal på neutrofila granulocyter stabiliserats inom intervallet $1\,000$ – $1\,500/\text{mm}^3$ ($1,0$ – $1,5 \times 10^9/\text{l}$) eller högre. Efter stabilisering och/eller resolution måste antalet neutrofila granulocyter (ANC) kontrolleras varje månad under hela behandlingen.

Behandlingen med klorzapin ska omedelbart avbrytas om totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än $1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$) under behandling med klorzapin. Differentialräkning av antalet blodkroppar ska därefter utföras dagligen och patienterna ska observeras noggrant för eventuella influensaliknande symtom eller andra symtom som tyder på infektion.

För att säkerställa blodvärdena rekommenderas att utföra två blodkroppsräkningar under två på varandra efterföljande dagar. Behandling med klorzapin ska dock avbrytas efter den första blodkroppsräkningen.

Efter att behandlingen med klorzapin satts ut krävs hematologisk bedömning tills det hematologiska värdena återgått till de normala.

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

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

Om klorzapin har utsatts och totalantalet neutrofila granulocyter sjunker under 1 000/mm³ (1,0x10⁹/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 klorzapin är $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ (1,0 x 10⁹/l). Om totalantalet neutrofila granulocyter ligger på 500–999/mm³ (0,5–0,9 x 10⁹/l) måste övervakning utföras två gånger i veckan. Klorzapin ska sättas ut om totalantalet neutrofila granulocyter sjunker under 500/mm³ (0,5 x 10⁹ /l).

Tabell 2: Åtgärder som ska vidtas med klorzapin 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 klorzapin kan fortsätta
500-999 (0,5 x 10 ⁹ – 0,9 x 10 ⁹)	Behandlingen med klorzapin 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 x 10 ⁹)	Behandlingen med klorzapin 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 behandlingen med klorzapin avbrutits på grund av lågt totalantal neutrofila granulocyter (se ovan) får inte på nytt exponeras för klorzapin.

Förskrivande läkare bör registrera patienternas samtliga blodprovresultat och vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienten av misstag utsätts för läkemedlet i framtiden. Patienter ska kontrolleras varje vecka i fyra veckor vid avslutad behandling.

Behandlingsavbrott av andra skäl

Patienter som har fått klorzapin i mer än två år utan tidigare neutropeni och gjort ett behandlingsavbrott av andra skäl än neutropeni behöver inte återgå till det veckovisa kontrollschema 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 klorzapin 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 intervall som inte överstiger 4 veckor. Om avbrottet har varat 4 veckor eller längre är kontroller varje vecka under de följande 18 veckorna nödvändiga 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 klorzapin.

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	

Andra försiktighetsåtgärder

Eosinofili

I händelse av eosinofili rekommenderas att behandlingen med klorzapin avbryts om eosinofilvärdet stiger till över 3000/mm³ (3,0x10⁹/l). Behandlingen får återinsättas endast om eosinofilvärdet sjunker till under 1000/mm³ (1,0x10⁹/l).

Trombocytopeni

I händelse av trombocytopeni rekommenderas att behandlingen med klorzapin avbryts om trombocytvärdet sjunker till 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 händelser 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 uppkomma redan efter första dosen. Därför krävs noggrann övervakning då patienterna påbörjar behandling med klorzapin. Blodtryckskontroll i både stående och liggande krävs under de första behandlingsveckorna 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. Vid misstanke på myokardit eller kardiomyopati ska behandlingen med klorzapin omedelbart avbrytas och patienten 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 med 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 p.g.a. allvarliga befintliga hjärtsjukdomar och rimliga alternativa orsaker.

QT-intervallförlängning

I likhet med andra neuroleptika bör försiktighet iakttas hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller QT-förlängning i familjen.

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

Cerebrovaskulära biverkningar

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

Risk för tromboembolism

Eftersom klorazapin kan associeras med tromboembolism, ska immobilisering undvikas.

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats för neuroleptiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med neuroleptika ofta har förvärvat riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med klorazapin och preventiva åtgärder sättas in.

Kramper

Patienter med epilepsi i anamnesen ska observeras noggrant under behandling med klorazapin eftersom dosrelaterade kramper har rapporterats. I sådana fall ska dosen reduceras (se avsnitt 4.2) och vid behov ska antiepileptika sättas in.

Antikolinerga effekter

Klorazapin har en antikolinerg effekt som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid prostataförstoring och trångkammarminkelglaukom krävs noggrann övervakning. Klorazapin har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, associerats med varierande grad av nedsatt tarmperistaltik, från förstoppning till tarmobstruktion, fekal klumpbildning, paralytisk ileus, appendicit, megakolon och intestinalt infarkt/ischemi (se avsnitt 4.8). I sällsynta fall har dessa haft dödlig utgång. Särskild försiktighet krävs hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan orsaka förstoppning (speciellt sådana med antikolinerga egenskaper som vissa neuroleptika, antidepressiva och medel vid parkinsonism), patienter som tidigare haft sjukdom i kolon eller som har genomgått operation i nedre delen av buken, 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 klorazapin. 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 klorazapin avbrytas omedelbart och lämpliga medicinska åtgärder ska sättas in.

Fall

Klorazapin 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 läkemedel 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 klorazapin, 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

Nedsatt glukostolerans och/eller utveckling eller försämring av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med klozapin. En mekanism för detta eventuella samband har ännu inte fastställts. Fall av svår hyperglykemi med ketoacidos eller hyperosmolär koma har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter utan tidigare hyperglykemi, några med haft dödlig utgång. När uppföljningsdata blev tillgängliga visade dessa att utsättande av klozapin i de flesta fall resulterade i återgång till normal glukostolerans och att återinsättande av klozapin resulterade i att glukostoleransen på nytt försämrades. Patienter med en fastställd diagnos på diabetes mellitus som har påbörjat behandling med atypiska neuroleptika bör kontrolleras regelbundet med avseende på nedsatt försämrad glukoskontroll. Patienter med riskfaktorer för diabetes mellitus (t.ex. fetma, diabetes i släkten) som påbörjar behandling med atypiska neuroleptika bör testa fasteblodsocker i början av behandlingen och regelbundet under behandlingen. Patienter som utvecklar symtom på hyperglykemi under behandling med atypiska neuroleptika bör testa fasteblodsocker. I vissa fall har hyperglykemin försvunnit när behandlingen med det atypiska neuroleptikumet satts ut; vissa patienter har dock krävt fortsatt diabetesbehandling trots att det misstänka läkemedlet satts ut. Utsättande av klozapin bör övervägas hos patienter för vilka aktiv medicinsk vård av hyperglykemin har misslyckats.

Dyslipidemi

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

Viktökning

Viktökning har observerats med atypiska neuroleptika, inklusive klozapin. Klinisk kontroll av vikten rekommenderas.

”Rebound”, utsättningseffekter

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats när klozapinintag har satts ut abrupt och därför rekommenderas långsam utsättning. Om abrupt utsättning är nödvändig (t.ex. på grund av leukopeni), ska patienten observeras noggrant med avseende på återkommande psykotiska symtom och symtom som kan hänföras till kolinerg ”rebound”-effekt, såsom riklig svettning, huvudvärk, illamående, kräkning och diarré.

Svåra kutana biverkningar (SCARs)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiskt syndrom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med klozapin (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 klozapin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov). Behandlingen med klozapin får inte återupptas hos en patient som har fått DRESS av klozapin.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med stabil leversjukdom kan få klozapin, men leverfunktionstester bör tas regelbundet. Leverfunktionstester ska tas på patienter som under klozapinbehandlingen 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 klozapin avslutas. Behandlingen får endast återinsättas (se ”Återinsättande av behandling” i avsnitt 4.2) om leverfunktionsvärdena återgått till de normala. I sådana fall ska leverfunktionen efter återinsättandet av klozapin kontrolleras noga.

Patienter 60 år och äldre

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

Ortostatisk hypotoni kan uppkomma vid klorzapinbehandling 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 klorzapin, 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 neuroleptika 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 den ökade risken. Klorzapin är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 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

Substanser som är kända för att ha en omfattande potential att hämma benmärgsfunktion får inte användas samtidigt med klorzapin (se avsnitt 4.3).

Långverkande depotneuroleptika (som har en myelosuppressiv potential) får inte användas samtidigt med klorzapin, eftersom de inte kan avlägsnas snabbt från kroppen i situationer då detta är nödvändigt, t.ex. vid neutropeni (se avsnitt 4.3).

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

Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

Klorzapin förstärker de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, såsom narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet rekommenderas då behandling med klorzapin initieras hos patienter som får bensodiazepin eller andra psykofarmaka. Dessa patienter kan ha en ökad risk 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 ha additiva effekter.

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

Samtidig administrering av substanser som är kända för att hämma 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 CYP1A2-hämmare 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 CYP2D6-hämmare och därmed är interaktioner med klorzapin mindre sannolika.

På liknande sätt är farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-hämmare såsom azol-antimykotika, cimetidin, erytromycin och proteashämmare också mindre sannolika, även om vissa har rapporterats. Hormonella preventivmedel (inklusive kombinationer av östrogen och progesteron eller enbart progesteron) är hämmare av CYP1A2, CYP3A4 och CYP2C19. Initiering eller utsättning av

hormonella preventivmedel kan därför kräva individuell dosjustering av klorazepin. Eftersom plasmakoncentrationen av klorazepin ökar vid koffeininlag och minskar med nästan 50 % efter en koffeinfri period på 5 dagar, kan ändring av klorazepindosen vara nödvändig vid ändring av kaffevanorna.

Vid plötsligt rökavbrott kan plasmakoncentrationen av klorazepin stiga och leda till ökade biverkningar.

Fall av interaktion mellan citalopram och klorazepin har rapporterats, vilket kan öka risken för biverkningar associerade till klorazepin. Bakgrunden till denna interaktion är inte helt klarlagd.

Samtidig administrering av substanser som inducerar cytokrom P450-enzymerna kan reducera plasmanivåerna av klorazepin och leda till minskad effekt. Substanser som inducerar cytokrom P450-aktiviteten och där interaktioner med klorazepin rapporterats är t.ex. karbamazepin (får inte användas samtidigt som klorazepin på grund av dess myelosuppressiva potential), fenytoin och rifampicin. Kända inducerare av CYP1A2, såsom omeprazol, kan medföra minskade klorazepinnivåer. Potentialen för minskad effekt av klorazepin bör beaktas vid det används i kombination med dessa substanser.

Övrigt

Samtidig administrering av litium eller andra CNS-aktiva läkemedel kan öka risken för utveckling av neuroleptiskt malignt syndrom (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 klorazepin administrerades samtidigt med valproinsyra. Dessa effekter kan bero på en farmakodynamisk interaktion, vars mekanism inte har fastställts.

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

Försiktighet rekommenderas 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 med tricykliska antidepressiva, fentiaziner och klass I_C-antiarytmika, alla kända för att binda till cytokrom P450 2D6.

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

Hänvisning till de läkemedelsinteraktionerna som anses vara de viktigaste med klorazepin finns i tabell 4 nedan. Listan är inte fullständig.

Tabell 4: Hänvisning till de vanligaste läkemedelsinteraktionerna med klorazepin

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva (t.ex. karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamider (t.ex. kotrimoxazol), pyrazolon-analgetika (t.ex. phenylbutazon), penicillamin, cytotoxiska medel och långverkande depotinjektioner med neuroleptika	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmärgsdepression.	Klorazepin får inte användas samtidigt med andra medel som har en välkänd förmåga att suppressa 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, tillrådes försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
		andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i kombinations-behandlingens början eller när klozapin läggs till en etablerad bensodiazepinbehandling.
Antikolinergika	Klozapin 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 kontrollera hypersalivering.
Blodtryckssänkande läkemedel	Klozapin kan potentiära den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av sin sympatomimetiska antagonistiska effekt.	Försiktighet tillrådes om klozapin används samtidigt som blodtryckssänkande medel. Patienter ska informeras om risken för hypotoni, i synnerhet under den initiala dosjusteringen.
Alkohol, MAO-hämmare, CNS-depressiva medel, 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 rekommenderas om klozapin används samtidigt som andra CNS-aktiva medel. Informera patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och att de inte bör framföra fordon eller använda maskiner.
Substanser med hög grad av proteinbindning (t.ex. warfarin och digoxin)	Klozapin kan leda till en ökad plasmakoncentration av dessa på grund av förskjutning från plasmaproteiner	Patienter ska kontrolleras med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa substanser, och den proteinbundna substansen ska dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till klozapinbehandling kan leda till en minskning av klozapins plasmakoncentration.	Om fenytoin måste användas ska patienten kontrolleras noggrant med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symtom.
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla neuroleptiskt malignt syndrom (NMS).	Var uppmärksam på tecken och symptom på NMS.
CYP1A2 inducerare (t.ex. omeprazol)	Samtidig användning kan minska klozapinnivåer.	Risk för nedsatt effekt av klozapin bör beaktas.
CYP1A2-hämmande substanser, 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-hämmande 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 klorzapin. Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vid graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning, eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nyfödda barn som exponerats för neuroleptika (inklusive klorzapin) under graviditetens sista trimester löper risk för biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller åtsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noggrant.

Amning

Data från djurstudier tyder på att klorzapin utsöndras i bröstmjölks och har en effekt på barn som ammas. Därför skall kvinnor som ammar inte ta klorzapin.

Fertilitet

Data avseende effekterna av klorzapin på fertiliteten hos människa är begränsade och ofullständiga. Hos han- och honrättor påverkades inte fertiliteten vid administrering av upp till 40 mg/kg klorzapin, 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 klorzapin kan resultera i en återgång till normala menstruationer. Fertila kvinnor måste således använda lämpliga preventivmedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den sedativa effekten av klorzapin och lägre kramptröskel ska aktiviteter som att framföra fordon och använda maskiner undvikas, särskilt under de första behandlingsveckorna.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen är till övervägande del förutsägbar från dess farmakologiska egenskaper. Ett viktigt undantag är dess benägenhet att orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.4). På grund av denna risk är användningen begränsad till terapiresistent schizofreni och psykotiska störningar som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats. Kontroller av blodet utgör en viktig 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 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 en varierande andel av de klorzapinbehandlade patienterna avbröt behandlingen (från 7,1 % till 15,6 %) till följd av en biverkning, som bara inkluderar dem som rimligtvis kan vara kopplade till klorzapin. De vanligaste biverkningarna 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 behandling med klorzapin. Agranulocytos är vanligtvis reversibel vid utsättning men kan orsaka sepsis och kan vara fatal. Eftersom omedelbart behandlingsavbrott är nödvändigt för att förhindra utveckling av

livshotande agranulocytos är kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter obligatorisk (se avsnitt 4.4). I tabell 5 nedan sammanfattas den uppskattade incidensen av agranulocytos för varje behandlingsperiod med kloropin.

Tabell 5: Uppskattad incidens av agranulocytos¹

Behandlingsperiod	Incidens av agrannulocytos 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 kloropin 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 Scheme 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 försämring av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med kloropin. Allvarlig hyperglykemi, som ibland har gett upphov till ketoacid/hyperosmolär koma, har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som får behandling med kloropin och som inte tidigare har haft hyperglykemi. Glukosnivåerna normaliserades hos de flesta patienter efter behandlingen med kloropin satts ut och i några fall återkom hyperglykemin när behandlingen sattes in igen.

Även om de flesta patienter hade riskfaktorer för icke-insulinberoende diabetes mellitus, har även hyperglykemi dokumenterats för patienter utan kända riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga biverkningar är dåsighet/sedering och yrsel.

Kloropin kan orsaka EEG-förändringar som kan anta "spike and wave"-utseende. Det sänker krampröskeln på ett dosberoende sätt och kan framkalla myokloniska ryck eller generell kramp. Det är troligare att dessa symtom uppstår vid snabb dosökning och hos patienter med epilepsi. I dessa fall ska dosen reduceras och vid behov ska antiepileptika sättas in. Karbamazepin ska undvikas på grund av risken för nedsatt benmärgsfunktion, och med andra antiepileptika bör man beakta risken för en farmakokinetisk interaktion. I sällsynta fall kan patienter som behandlas med kloropin drabbas av delirium.

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

Hjärtat

Takykardi och postural hypotoni, med eller utan synkope, kan uppkomma, särskilt under de första behandlingsveckorna. Prevalensen och svårighetsgraden av hypotonin påverkas av hastigheten och storleken på dositeringen. Cirkulatorisk kollaps som en följd av omfattande hypotoni, särskilt i samband med aggressiv titrering, med eventuella allvarliga följder som hjärt- och andningsstillestånd, har rapporterats för kloropin.

En minoritet av kloropinbehandlade 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 utsättning av kloropin. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är oklar. Sådana avvikelser har dock observerats hos patienter med myokardit, vilket därför ska beaktas.

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 behandlingsmånaderna. 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 för kardit.

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 symptom som efterliknar myokardinfarkt. Andra symptom som kan förekomma förutom ovan angivna är influensaliknande symptom.

Det är känt att plötslig, oförklarliga dödsfall 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 klorazepin.

Blodkärl

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Andningsdepression eller andningsstillestånd, med eller utan cirkulatorisk kollaps, har i mycket sällsynta fall uppkommit (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Magtarmkanalen

Mycket vanliga biverkningar är förstoppning och hypersalivering. 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 klorazepin. Aspiration av intagen föda kan uppkomma hos patienter med dysfagi eller som en följd av akut överdosering.

Lever och gallvägar

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 klorazepin sättas ut (se avsnitt 4.4). Sällsynta fall av akut pankreatit har rapporterats.

Njurar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

Allmänna symptom

Fall av neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) har observerats hos patienter som fått klorazepin ensamt eller i kombination med litium eller andra CNS-aktiva läkemedel.

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar:

I tabellen nedan (tabell 6) sammanfattas de ackumulerade biverkningarna som har rapporterats spontant eller i de kliniska studierna.

Tabell 6: Frekvens av behandlingsuppkomna biverkningar, uppskattad från spontanrapporter och kliniska studierapporter

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer		
	Ingen känd frekvens	sepsis*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)		
	Ingen känd frekvens	Hematologisk malignitet
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, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi
Psyksiska störningar		
	Vanliga	dysartri
	Mindre vanliga	stamning
	Sällsynta	agitation, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	dåsighet/sedering, yrsel
	Vanliga	kramper/konvulsioner/myokloniska ryck, extrapyramidala symptom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk
	Mindre vanliga	neuroleptiskt malignt syndrom
	Sällsynta	förvirring, delirium
	Mycket sällsynta	tardiv dyskinesi, symptom på tvångssyndrom
	Ingen känd frekvens	kolinerget syndrom (efter abrupt utsättning)*, EEG-förändringar*, pleurothotonus*,

		restless legs syndrom*
Ögon		
	Vanliga	dimsyn
Hjärtat		
	Mycket vanliga	takykardi
	Vanliga	EKG-förändringar
	Sällsynta	cirkulatorisk kollaps, arytmi, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning
	Mycket sällsynta	kardiomyopati, hjärtstillestånd
	Ingen känd frekvens	myokardinfarkt ^{*,**} , myokardit ^{*,**} , bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klozapinrelaterad kardiomyopati*
Blodkärl		
	Vanliga	synkope, postural hypotoni, hypertoni
	Sällsynta	tromboembolism
	Ingen känd frekvens	hypotoni*, venös tromboembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		
	Sällsynta	aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektioner, vilka kan vara dödliga, 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 klumpbildning, förstoring av öronspottkörteln
	Ingen känd frekvens	megacolon ^{*,**} , tarminfarkt/ischemi ^{*,**} , intestinal nekros ^{*,**} , tarmsår ^{*,**} och tarmperforering ^{*,**} , diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*, appendicit ^{*,**,*}
Lever och gallvägar		
	Vanliga	förhöjda leverenzymmer
	Sällsynta	pankreatit,

		hepatit, kolestatisk gulsot
	Mycket sällsynta	fulminant levernekros
	Ingen känd frekvens	leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive leverhändelser som leder till livshotande konsekvenser 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	urinretention, urininkontinens
	Mycket sällsynta	tubulointerstitiell nefrit
	Ingen känd frekvens	njursvikt*, nattlig enures*
Graviditet, puerperium och perinatalperiod		
	Ingen känd frekvens	neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		
	Mycket sällsynta	priapism
	Ingen känd frekvens	retrograd ejakulation*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		
	Vanliga	benign hypertermi, störningar i svettningss-/temperaturregleringen, feber, trötthet
	Mycket sällsynta	plötslig, oförklarlig död
	Ingen känd frekvens	polyserosit*
Undersökningar		
	Sällsynta	ökning av CPK
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		
	Mindre vanliga	fall (förknippad med klozapininducerad anfall, somnolens, postural hypotoni, motorisk och sensorisk instabilitet)*

* Biverkningar hämtade från erfarenhet efter godkännande för försäljning via spontanta fallrapporter och litteraturfall.

** 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 men det finns inget bindande orsakssamband med användningen av detta läkemedel.

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I de fall av överdosering, avsiktlig eller oavsiktlig, för vilka information om utgången föreligger, är mortaliteten omkring 12 %. De flesta dödsfallen är associerade med hjärtsvikt eller pneumoni till följd av aspiration och förekom vid doser över 2 000 mg. Det finns rapporter om patienter som tillfrisknat efter överdosering på mer än 10 000 mg. Intag av doser så låga som 400 mg har dock 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 ledde intag av en dos på 50 till 200 mg till kraftig sederig eller koma utan att vara dödlig.

Tecken och symptom

Dåsighet, letargi, areflexi, koma, förvirring, hallucinationer, agitation, delirium, extrapyramidala symtom, hyperreflexi, kramper, hypersalivering, mydriasis, dimsyn, termolabilitet; hypotoni, kollaps, takykardi, hjärtarytmier, aspirationspneumoni, dyspné, andningsdepression eller andningssvikt.

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 hypotoni på grund av risken för en "omvänd adrenalineffekt".

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, Dibenzodiazepiner, dibensoxazepiner och dibensotiazepiner
ATC-kod: N05AH02

Verkningsmekanism

Klozapin är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika. I farmakologiska djurstudier har substansen inte framkallat katalepsi eller hämmat apomorf- eller amfetamininducerat stereotyp beteende. Det har endast en svag dopaminreceptorblockerande effekt på receptorerna D₁, D₂, D₃, och D₅, men visar hög potens vid D₄-receptorn.

Farmakodynamiska effekter

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 terapiresistenta schizofrenipatienter. Klozapin har visat sig ha effekt både på positiva och negativa schizofrena symtom hos dessa patienter, huvudsakligen i korttidsstudier. I en öppen klinisk studie med 319 terapiresistenta patienter behandlade under 12 månader visade 37 % av patienterna en kliniskt relevant 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 cirka 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 klozapinbehandling är granulocytopeni och agranulocytos som uppkommer med en uppskattad frekvens på 3 % respektive 0,7 %. Med tanke på detta ska användningen av klozapin begränsas till patienter som är terapiresistenta eller patienter med psykos vid Parkinsons sjukdom när andra behandlingar har misslyckats (se avsnitt 4.1) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se avsnitt 4.4 samt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 uppstår i genomsnitt vid 2,1 timmar (intervall: 0,4–4,2 timmar) vid administrering två gånger dagligen och distributionsvolymen är 1,6 l/kg. Klozapin binder till 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 har endast demetylmetaboliten visat sig vara 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 säkerhetsfarmakologi, 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 (E1404)
Povidon (E1202)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Talk (E553b)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.
Burk: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Clozapine Stada 25 mg tablett
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Clozapine Stada 100 mg tablett
Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga PVC-aluminiumblister och perforerade endosblister (bestående av PVC-film som bottenmaterial och aluminiumfolie med värmeförseglingslack som lockmaterial).

1. Vit ogenomskinlig rund HDPE-tablettburk och ett vitt ogenomskinligt barnskyddande skruvlock av polypropylen och induktionsförsegling. Behållaren innehåller en bomullsspiral.
2. Vita högdensitetspolyeten-burkar med lämplig vit förslutning och integrerad insats med torkmedel.

Förpackningsstorlekar:

Clozapine Stada 25 mg tabletter
Blister: 20, 30, 40, 50 och 100 tabletter.
Perforerade endosblister: 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1 och 100 x 1 tabletter.
Burk: 30, 100 tabletter.

Clozapine Stada 100 mg tabletter

Blister: 20, 30, 40, 50 och 100 tabletter.

Perforerade endosblister: 20 x 1, 30 x 1, 40 x 1, 50 x 1 och 100 x 1 tabletter.

Burk: 30, 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: MTnr. 63706

100 mg: MTnr. 63707

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-06-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-29