

PRODUKTRESUMÉ

Clozapine Sandoz kan ge upphov till agranulocytos. Användningen ska begränsas till patienter:

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

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

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

Myokardit

Behandling med klopazin 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 behandlingens första två månader och/eller hjärklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken och symtom på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symtom som efterliknar myokardinfarkt (se avsnitt 4.4).

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

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clozapine Sandoz 25 mg tabletter

Clozapine Sandoz 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg klozapin.

Varje tablett innehåller 100 mg klozapin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 35,2 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller 140,8 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

25 mg tabletter:

Rund, ljusgul med en brytskåra på ena sidan och märkning C 25.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg tabletter:

Rund, ljusgul med klöverblads arrangemang.

Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Terapieresistent schizofreni

Clozapine Sandoz är indicerat vid behandling av terapieresistenta schizofrenipatienter och schizofrenipatienter som får allvarliga, icke behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra antipsykotika, inklusive atypiska antipsykotika.

Terapieresistens definieras som frånvaro av tillfredställande klinisk förbättring trots behandling i adekvata doser med minst två olika antipsykotika, inklusive ett atypiskt antipsykotiskt läkemedel, under tillräckligt lång tid.

Psykos under behandling av Parkinsons sjukdom

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen ska anpassas individuellt. För varje patient ska lägsta effektiva dos användas.

En försiktig dosökning och ett uppdelat doseringsschema är nödvändigt för att minimera riskerna för hypotension, kramper och sedering.

Initiering av klozapinbehandling ska 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 klozapin, som t ex bensodiazepiner eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.5).

Byte från tidigare behandling med antipsykotika till Clozapine Sandoz

Kombination av Clozapine Sandoz och andra antipsykotika rekommenderas i allmänhet inte. När Clozapine Sandoz sätts in hos en patient som får annan oral behandling med antipsykotika rekommenderas att först avsluta detta antipsykotika genom att gradvis minska dosen.

Följande dosering rekommenderas:

Terapiresistenta 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, 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.

Maximal dos

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

Underhållsdos

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

Avslutning av behandlingen

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

Återinsättande av behandling

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

Psykosor 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 ska göras med 12,5 mg åt gången med högst två dosökningar per vecka upp till maximalt 50 mg, vilket är den dos som ska uppnås först i slutet av andra veckan. Den totala dagsdosen ges med fördel som en engångsdos 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.

Maximal dos

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

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

Underhållsdos

När fullständig remission av de psykotiska symtomen varat i minst 2 veckor är det möjligt att öka medicineringsdosen för Parkinsons sjukdom om så erfordras, grundat på motorisk status. Om detta medför att de psykotiska symtomen återkommer kan Clozapine Sandoz-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 uppkommer (se avsnitt 4.4). I en sådan situation är noggrann psykiatrisk övervakning av patienten viktig eftersom symtomen kan återkomma snabbt.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Clozapine Sandoz bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion och resultaten av leverfunktionstester bör följas upp regelbundet (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Inga pediatriska studier har utförts. Säkerhet och effekt för Clozapine Sandoz för barn och ungdomar under 16 år har ännu inte fastställts. Läkemedlet 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 inledning av behandlingen. Efterföljande dosökningar bör begränsas till 25 mg/dag.

Administreringsätt

Clozapine Sandoz 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).
- Klozapin-inducerad agranulocytos i anamnesen.
- Behandling med Clozapine Sandoz får inte påbörjas samtidigt med läkemedel som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av antipsykotika i depotform avrådes.
- Försämrad benmärgsfunktion.
- Okontrollerad epilepsi.
- Alkohol- och toxiskt utlösta psykoser, 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; progressiv leversjukdom, leversvikt.
- Paralytisk ileus.

4.4 Varningar och försiktighet

Agranulocytos

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

På grund av riskerna med Clozapine Sandoz ska 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 klopabinbehandlingen sätts in ska patienten genomgå blodbildskontroll (se "agranulocytos") samt anamnes upptas och en vanlig läkarundersökning genomföras. Patienter med tidigare hjärtsjukdom eller onormala hjärtfynd vid kroppsundersökning ska remitteras till specialist för ytterligare undersökning som skulle kunna omfatta EKG och patienten ska behandlas endast om nyttan klart överväger riskerna (se avsnitt 4.3).

Innan behandling inleds ska behandlande läkare överväga att utföra EKG.

Säkerhetsåtgärder som måste följas fullständigt av förskrivande läkare:

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

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

För patienter där behandlingen avbrutits av någon av dessa anledningar får inte på nytt ges Clozapine Sandoz.

Vid varje besök måste varje patient som står på Clozapine Sandoz påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon form av infektion utbryter. Man måste vara särskilt uppmärksam på influensaliknande symtom som feber eller halsont och på andra tecken på infektion, som kan tyda på neutropeni. Information ska ges till patienter och vårdgivare om att blodkontroll genast ska göras vid sådana symtom. Förskrivande läkare rekommenderas föra in patienternas blodvärden i journalen och att vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienterna av misstag får läkemedlet vid något annat tillfälle.

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

Patienter som har benign etnisk neutropeni (BEN), ska ägnas speciell uppmärksamhet. Clozapine Sandoz-behandling hos denna grupp bör endast 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 Clozapine Sandoz, för att säkerställa att endast patienter med totalantalet neutrofila granulocyter $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) får klopabin. Efter insättning av behandlingen med klopabin måste totalantalet neutrofila granulocyter kontrolleras regelbundet 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 avslutad behandling med Clozapine Sandoz eller tills hematologisk återhämtning har inträtt (se nedan ”Lågt totalantalet neutrofila granulocyter”). Vid varje besök måste patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon infektion, feber, halsont eller andra influensaliknande symtom utbryter.

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

Lågt totalantal neutrofila granulocyter

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

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

Differentialräkning av antalet blodkroppar ska därefter göras dagligen och patienterna ska noga observeras så att eventuella influensaliknande symtom, eller andra symtom som tyder på infektion, upptäcks. Bekräftelse på blodvärdena rekommenderas genom utförande av två blodkroppsräkningar under två på varandra följande dagar. Clozapine Sandoz-behandlingen ska dock avbrytas efter den första blodkroppsräkningen.

Efter Clozapine Sandoz-behandlingen avbrutits krävs hematologisk utredning tills blodkroppsvärdena återgått till de normala.

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

Antal blodkroppar	Åtgärd som krävs
ANC/mm ³ (/l)	
≥ 1500 ($\geq 1,5 \times 10^9$)	Clozapine Sandoz-behandlingen kan fortsätta.
1000 - 1500 ($1,0 \times 10^9$ - $1,5 \times 10^9$)	Clozapine Sandoz-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.
< 1000 ($< 1,0 \times 10^9$)	Clozapine Sandoz-behandlingen ska omedelbart avbrytas. Kontrollera blodvärdena dagligen tills den hematologiska avvikelsen försvunnit och övervaka avseende infektion. Exponera inte patienten på nytt.

Om Clozapine Sandoz har satts ut och totalantalet neutrofila granulocyter sjunker under 1000 mm³ (1,0x10⁹/l), måste en erfaren hematolog involveras i behandlingen.

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 klozapin är $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$). Om totalantalet neutrofila granulocyter ligger på 500–999/mm³ ($0,5\text{--}0,9 \times 10^9/\text{l}$) måste övervakning utföras två gånger i veckan. Klozapin ska sättas ut om totalantalet neutrofila granulocyter sjunker under 500/mm³ ($0,5 \times 10^9/\text{l}$).

Tabell 2. Åtgärder som ska vidtas med Clozapine Sandoz 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 Sandoz kan fortsätta
500–999 ($0,5 \times 10^9\text{--}0,9 \times 10^9$)	Behandlingen med Clozapine Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz avbrutits på grund av lågt totalantal neutrofila granulocyter (se ovan) får inte på nytt exponeras för Clozapine Sandoz.

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

Terapiavbrott av andra skäl

Patienter som har intagit Clozapine Sandoz 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 klozapin 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 Dosering och administreringssätt). Vid avslutad behandling ska dessa patienter övervakas varje vecka under 4 veckor.

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

Tabell 3. Kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter vid återupptagande av klopazin 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.
> 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
> 18 veckor – två år	Ja/Nej	≥ 4 veckor	veckorna av behandlingen, därefter varje månad och doseringen bör titreras på nytt.

Andra försiktighetsåtgärder

Svåra kutana biverkningar (SCARs)

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiskt syndrom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödlig, har rapporterats i samband med klopazin (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 klopazin sättas ut omedelbart och en alternativ behandling övervägas (efter behov).

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

Eosinofili

Clozapine Sandoz-behandlingen rekommenderas avbrytas 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

Clozapine Sandoz-behandlingen rekommenderas avbrytas vid **trombocytopeni**, om trombocytvärdet sjunker under 50 000/mm³ (50x10⁹/l).

Kardiovaskulär sjukdom

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

Vid analys av säkerhetsdatabaserna fann man att användning av Clozapine Sandoz är förenat med ökad risk för **myokardit**, särskilt, men inte begränsat till, de första två behandlingsmånaderna. Vissa av dessa fall har varit dödliga. **Perikardit/perikardiell utgjutning** och **kardiomyopati** har också rapporterats i samband med Clozapine Sandoz-användning. Även dessa inkluderar dödsfall. Myokardit eller kardiomyopati ska misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de

första 2 månaderna och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symtom som liknar hjärtinfarkt. Andra symtom som kan uppträda, förutom de nämnda, är influensaliknande symtom. Om myokardit eller kardiomyopati misstänks ska Clozapine Sandoz-behandlingen omedelbart avbrytas och patienten genast remitteras till kardiolog.

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

Patienter som fått klozapin-inducerad myokardit får inte på nytt exponeras för Clozapine Sandoz.

Hjärtinfarkt

Det finns rapporter efter godkännandet för försäljning på **hjärtinfarkt** inkluderande dödsfall. Orsakssambanden var svårbedömda i de flesta av dessa fall p.g.a. allvarliga underliggande hjärtsjukdomar och rimliga alternativa orsaker.

Förlängning av QT-intervallet

Liksom med andra antipsykotika rekommenderas försiktighet hos patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller tidigare **QT-förlängning** i släkten.

Liksom med andra antipsykotika ska försiktighet iakttas när klozapin förskrivs med läkemedel som man vet ökar QT_c-intervallet.

Cerebrovaskulära biverkningar

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

Risk för tromboembolism

Eftersom Clozapine Sandoz-behandling eventuellt står i samband med uppkomst av **tromboembolism**, ska immobilisering undvikas.

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats för antipsykotika. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Clozapine Sandoz och preventiva åtgärder bör insättas.

Kramper

Patienter med epilepsi i anamnesen ska noggrant observeras under Clozapine Sandoz-behandlingen eftersom kramper har rapporterats och dessa är dosrelaterade. I sådana fall ska dosen reduceras (se avsnitt 4.2) och vid behov ska antiepileptika sättas in.

Antikolinerga effekter

Clozapine Sandoz har en antikolinerg verkan som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid **prostataförstoring** och **trångkammarminkelglaukom** fordras noggrann övervakning. Clozapine Sandoz har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, satts i samband med varierande grad av **försämrade tarmperistaltik**, från **förstoppning** till **tarmobstruktion**, **fekal impaktion**, **paralytisk ileus**, **appendicit**, **megakolon** och **intestinalt infarkt/ischemi** (se avsnitt 4.8). I sällsynta fall har de haft dödlig utgång. Särskild försiktighet krävs för de patienter som samtidigt får läkemedel som kan orsaka förstoppning (speciellt sådana med antikolinerga egenskaper som vissa antipsykotika, antidepressiva och medel vid parkinsonism). Även hos patienter som tidigare haft sjukdom i kolon eller genomgått operation i nedre delen av buken ska 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 Clozapine Sandoz. Feberreaktionen är i allmänhet benign. Någon gång kan den åtföljas av en ökning eller minskning av totalantalet neutrofila granulocyter. Patienter med feber ska 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 Clozapine Sandoz avbrytas omedelbart och lämpliga medicinska åtgärder sättas in.

Fall

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

Metabola förändringar

Atypiska neuroleptika, inklusive Clozapine Sandoz, har associerats med metabola förändringar som kan öka den kardiovaskulära/cerebrovaskulära risken. Dessa metabola förändringar kan inkludera hyperglykemi, dyslipidemi och viktökning. Även om atypiska antipsykotika kan ge vissa metabola förändringar så har varje läkemedel i klassen sin egen specifika profil.

Hyperglykemi

Försämrad glukostolerans och/eller utveckling av eller förvärrad diabetes mellitus har rapporterats i sällsynta fall under behandling med klozapin. 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 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 för diabetes mellitus som har inlett behandling med atypiska antipsykotika bör kontrolleras regelbundet med avseende på försämrad glukoskontroll. Patienter med riskfaktorer för diabetes mellitus (t.ex. fetma, diabetes i släkten) som inleder en behandling med atypiska antipsykotika bör genomgå ett fasteblodglukostest i början av behandlingen och periodvis under behandlingen. Patienter som utvecklar symptom på hyperglykemi under behandling med atypiska antipsykotika bör genomgå ett fasteblodglukostest. I vissa fall har hyperglykemin försvunnit när behandlingen med det atypiska antipsykotikumet har avbrutits; vissa patienter har dock krävt en fortsatt diabetesbehandling trots avbruten behandling av det misstänka läkemedlet. Utsättande av klozapin bör övervägas hos patienter där aktiv medicinsk vård av hyperglykemin har misslyckats.

Dyslipidemi

Oönskade förändringar i lipider har observerats hos patienter behandlade med atypiska antipsykotika, inklusive Clozapine Sandoz. Klinisk uppföljning, inklusive bedömning av utgångsvärden samt regelbundna uppföljande bedömningar av lipider, rekommenderas för patienter som använder klozapin.

Viktökning

Viktökning har observerats vid användning av atypiska antipsykotika, inklusive Clozapine Sandoz. Klinisk uppföljning av vikten rekommenderas.

”Rebound”, utsättnings effekter

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats när klozapinintag har avbrutits abrupt, därför rekommenderas långsam utsättning. Om abrupt avbrytande är nödvändigt (t ex på grund av leukopeni), ska patienten noga observeras med avseende på återkommande psykotiska symptom och

symtom som kan hänföras till kolinergerg ”rebound”, som t ex riklig svettning, huvudvärk, illamående, kräkning och diarré.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med stabil leversjukdom sedan tidigare kan få Clozapine Sandoz, men leverfunktionstest bör tas regelbundet. Leverfunktionstest ska tas på patienter som under Clozapine Sandoz-behandlingen får symtom som kan tyda på **leversvikt**, t.ex. illamående, kräkningar och/eller aptitlöshet. Om de ökade värdena är kliniskt betydelsefulla (mer än 3 gånger den övre normalgränsen) eller om symtom på gulsot uppkommer, måste behandlingen med Clozapine Sandoz avslutas. Behandlingen kan endast återinsättas (se ”Återinsättande av behandling” i avsnitt 4.2) om leverfunktionsvärdena återgått till det normala. I sådana fall ska leverfunktionen följas upp noga efter återinsättandet av Clozapine Sandoz.

Patienter i åldern 60 år eller äldre

En lägre startdos rekommenderas hos patienter som är 60 år eller äldre (se avsnitt 4.2).

Ortostatisk hypotension kan uppkomma vid Clozapine Sandoz-behandling och fall av takykardi, som kan vara ihållande, har rapporterats. Patienter som är 60 år eller äldre, särskilt de som har nedsatt kardiovaskulär funktion, kan vara mer känsliga för dessa effekter.

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

Ökad dödlighet hos äldre med demens

Data från två stora observationsstudier visade att äldre personer med demens som behandlas med antipsykotika löper en liten ökad risk att dö jämfört med obehandlade personer. Det finns inte tillräckliga data för att ge en säker bedömning av den exakta omfattningen av risken. Orsaken till den ökade risken är inte känd.

Clozapine Sandoz är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Clozapine Sandoz innehåller laktos och natrium

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindikation vid samtidig användning

Substanter som har en substantiell potential att vara benmärgshämmande får inte användas samtidigt med Clozapine Sandoz (se avsnitt 4.3).

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

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

Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

Clozapine Sandoz kan förstärka de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, som t ex narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet tillråds då Clozapine Sandoz sätts in hos patienter som får bensodiazepin eller något annat psykofarmakum. Dessa patienter kan ha en ökad benägenhet för cirkulationskollaps, som i sällsynta fall kan vara djup, och leda till hjärt- och/eller

andningsstillestånd. Det är inte klarlagt om hjärt- eller andningskollaps kan förebyggas genom dosjustering.

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

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

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar cytokrom P450-isoenzymernas aktivitet, kan öka plasmanivåerna av klorzapin och dosen av klorzapin kan behöva reduceras för att förhindra biverkningar. Detta är viktigt främst för hämmare av CYP 1A2 såsom koffein (se nedan), perazin och den selektiva serotoninåterupptagshämmaren fluvoxamin. Vissa av de andra selektiva serotonin-återupptagshämmarna som fluoxetin, paroxetin och i mindre utsträckning sertralin är CYP 2D6-hämmare och därmed är interaktioner med klorzapin 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 koffeintag och minskar med nästan 50% efter en 5 dagar koffeinfri period, kan ändring av klorzapindosen vara nödvändig, då kaffevanorna förändras. Vid plötsligt rökavbrott kan plasmakoncentrationen av klorzapin stiga och leda till ökade biverkningar.

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 läkemedel som inducerar cytokrom P450-enzymerna kan reducera plasmanivåerna av klorzapin och leda till minskad effekt. Läkemedel som inducerar cytokrom P450-aktiviteten och där interaktioner med klorzapin rapporterats innefattar t ex karbamazepin (får inte användas samtidigt som klorzapin på grund av dess myelosuppressiva potential), fenytoin och rifampicin. Kända inducerare av CYP1A2 såsom omeprazol, kan medföra minskade klorzapinnivåer. Potentialen för minskad effekt av klorzapin bör tas hänsyn till när denna typ av inducerare används i kombination med dessa läkemedel.

Övrigt

Samtidig administrering av litium eller andra CNS-aktiva substanser 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 Clozapine Sandoz 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 klorzapin inducerad myokardit. Noggrann övervakning krävs om samtidigt användning av klorzapin och valproinsyra är nödvändig.

Försiktighet tillråds hos patienter som samtidigt får behandling med andra läkemedel, vilka antingen är hämmare eller inducerare av cytokrom P450-isoenzym. 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.

Liksom med andra antipsykotika bör förskrivning av klozapin tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller orsakar elektrolytrubbning ske med försiktighet.

En översikt av de interaktioner med andra läkemedel som anses vara de viktigaste med Clozapine Sandoz finns i Tabell 4 nedan. Listan är inte fullständig.

Tabell 4. Hänvisning till de vanligaste interaktionerna med Clozapine Sandoz

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva (t ex karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamider (t ex kotrimoxazol), pyrazolon-analgetika (t ex fenylobutazon), penicillamin, cytotoxiska medel och långtidsverkande depotinjektioner med antipsykotika	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmärgsdepression	Clozapine Sandoz ska inte användas samtidigt med andra aktiva substanser som har en välkänd förmåga att supprimera benmärgsfunktion (se avsnitt 4.3)
Bensodiazepiner	Samtidig användning kan öka risken för cirkulationskollaps, vilket kan leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd	Även om förekomsten är sällsynt, tillrådes försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i kombinationsbehandlingens början eller när Clozapine Sandoz läggs till en etablerad bensodiazepin-behandling.
Antikolinergika	Clozapine Sandoz potentierar effekten av dessa läkemedel genom additiv antikolinerg aktivitet.	Observera patienter med avseende på antikolinerga biverkningar t ex konstipation, i synnerhet vid användning för att avhjälpa hypersalivering
Blodtryckssänkande läkemedel	Clozapine Sandoz kan potentiära den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av sin sympatomimetiska antagonistiska effekt	Försiktighet tillråds om Clozapine Sandoz används samtidigt med blodtryckssänkande medel. Patienter ska upplysas om risken för hypotension, i synnerhet under dositreringens initiala period.
Alkohol, MAO-hämmare, CNS-dämpande, inklusive narkotiska preparat och bensodiazepiner	Förstärkta centrala effekter. Additiv CNS-dämpande effekt och störningar på kognitiva och motoriska funktioner vid användning i kombination med dessa läkemedel	Försiktighet tillråds om Clozapine Sandoz används samtidigt med andra CNS-aktiva substanser. Upplys patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och råd dem att inte framföra fordon eller använda maskiner.
Aktiva substanser med hög grad av proteinbindning (t ex warfarin och digoxin)	Clozapine Sandoz kan orsaka en ökning i plasmakoncentration hos dessa läkemedel på grund av konkurrens om bindning till plasmaproteiner	Patienter ska övervakas med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa läkemedel, och den proteinbundna aktiva substansen ska dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till Clozapine Sandoz-behandling kan ge en minskning av plasma-koncentration av klozapin.	Om fenytoin måste användas, ska patienten noggrant övervakas med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symtom
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla malignt neuroleptikasyndrom (NMS)	Var uppmärksam på tecken och symtom på NMS

CYP1A2-inducerande läkemedel (t.ex. omeprazol)	Samtidig användning kan minska klopapinnivåerna	Potential för minskad effekt av klopapin bör övervägas.
CYP1A2-hämmande läkemedel (t.ex. fluvoxamin, koffein, ciprofloxacin), perazin eller hormonella preventivmedel (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig användning kan öka klopapinnivåerna	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 klopapinnivåer. Effekten för CYP2C19-inhibition kan vara minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade kliniska data rörande gravida kvinnor som exponerats för klopapin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vid graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Clozapine Sandoz) 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 klopapin utsöndras i bröstmjolk och har en effekt på barn som ammas. Därför ska kvinnor inte ta Clozapine Sandoz under amningsperioden.

Fertilitet

Data avseende effekterna av klopapin på fertiliteten hos människa är begränsade och ofullständiga. Hos han- och honråttor påverkades inte fertiliteten vid administrering av upptill 40 mg/kg klopapin, 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 antipsykotika till Clozapine Sandoz 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 Clozapine Sandoz och lägre kramptröskel ska bilkörning eller handhavande av 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 ge upphov till agranulocytos (se avsnitt 4.4). På grund av denna risk är användningen begränsad till terapieresistent schizofreni och psykoser, 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 biverkningarna som förekommit med klopazin är agranulocytos, kramper, kardiovaskulära effekter och feber (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningarna är dåsighet/sedering, yrsel, takykardi, förstoppning och hypersalivation.

Data från kliniska studier visade att behandlingen avbröts hos en varierande andel av klopazinbehandlade patienter (från 7,1–15,6 %) till följd av en biverkning, inklusive enbart de biverkningar som rimligtvis kunde associeras med klopazin. De vanligare händelserna som ansågs vara orsak till avbrytande av behandlingen var leukopeni, somnolens, yrsel (exkl. vertigo) och psykotiska besvär.

Hematologisk malignitet (HM)

Epidemiologiska studier har visat på ett kumulativt dos- och tidsberoende samband mellan klopazin och hematologisk malignitet. I en stor kohortstudie var den absoluta risken att utveckla en hematologisk malignitet 61 fall per 100 000 personår bland klopazinbehandlade patienter, kontra 41 fall per 100 000 personår hos dem som fick andra antipsykotiska läkemedel, vilket motsvarar 0,7 % hos klopazinanvändare kontra 0,5 % i den andra gruppen, under en genomsnittlig uppföljningstid på 12,3 år. En hög kumulativ klopazinexponering var associerad med en justerad oddskvot på 3,35 (95 % KI: 2,22–5,05), och behandlingens längd ≥ 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 klopazinbehandlade patienter kan bidra till dessa uppskattningar.

Blodet och lymfsystemet

Utveckling av granulocytopeni och agranulocytos är en risk som föreligger vid användning av Clozapine Sandoz. Agranulocytos är vanligen reversibel vid utsättning men kan orsaka sepsis och kan vara dödlig. Eftersom omedelbart utsättande av behandlingen är nödvändigt för att förhindra utveckling av livshotande agranulocytos är kontroll av totalantalet neutrofila granulocyter obligatorisk (se avsnitt 4.4).

Tabell 5 nedan sammanfattar den uppskattade incidensen av agranulocytos under olika perioder av Clozapine Sandoz-behandlingen.

Tabell 5. Uppskattad incidens av agranulocytos¹

Behandlingsperiod	Incidens av agranulocytos per 100 000 observerade personveckor ²
Vecka 0-18	32,0
Vecka 19-52	2,3
Vecka 53+ och uppföljning	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 Clozapine Sandoz innan agranulocytos påvisades. Till exempel, 100 000 personveckor kan ha observerats för 1000 patienter som var i registret i 100 veckor ($100 \times 1000 = 100\,000$), eller för 200 patienter som var i registret i 500 veckor ($200 \times 500 = 100\,000$) innan agranulocytos påvisades.

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

Metabolism och nutrition

Nedsatt glukostolerans och/eller utveckling eller exacerbation av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med klozapin. 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 Clozapine Sandoz-behandlingen 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

De mycket vanliga biverkningar som observerats är dåsighet/sedering och yrsel.

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

Tardiv dyskinesi har rapporterats mycket sällsynt hos patienter som tar Clozapine Sandoz och som tidigare har behandlats med andra antipsykotika. Patienter som utvecklat tardiv dyskinesi med andra antipsykotika har förbättrats med Clozapine Sandoz-behandling.

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

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

Enstaka fall av hjärtarytmier, perikardit/perikardiell utgjutning och myokardit har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Majoriteten av myokarditfallen inträffade under de 2 första månaderna av behandlingen. Kardiomyopati uppträdde i allmänhet senare under behandlingen.

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

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

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

Blodkär

Sällsynta fall av venös tromboembolism har rapporterats.

Andningsvägar, bröstorg 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). Sällsynta fall av dysfagi har observerats vid behandling med Clozapine Sandoz. Aspiration av intagen föda kan inträffa hos patienter med dysfagi eller som en följd av akut överdos.

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 Clozapine Sandoz sättas ut (se 4.4). Sällsynta fall av akut pankreatit har inträffat.

Njuror och urinvägar

Enstaka fall av akut interstitiell nefrit har rapporterats i samband med Clozapine Sandoz-behandling.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Fall av malignt neuroleptikasyndrom (NMS) har observerats hos patienter som fått Clozapine Sandoz enbart eller tillsammans med litium eller andra CNS-aktiva substanser.

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

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

Tabell 6. Frekvens biverkningar under behandling med Clozapine Sandoz, uppskattad från spontanrapporter och från kliniska studier

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte uppskattas 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	
Vanlig	Leukopeni, minskat antal vita blodkroppar/neutropeni, eosinofili, leukocytos
Mindre vanlig	Agranulocytos
Sällsynt	Anemi

Mycket sällsynt	Trombocytopeni, trombocytemi
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Angioödem*, leukocytoklastisk vaskulit*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens	Pseudofeokromocytom*
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens	Pseudofeokromocytom*
Metabolism och nutrition	
Vanlig	Viktökning
Sällsynt	Nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, fetma*
Mycket sällsynt	Ketoacidosis, hyperosmolär koma, grav hyperglykemi, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi
Psykiska sjukdomar	
Vanlig	dysartri
Mindre vanlig	dysfemi
Sällsynt	Rastlöshet, agitation
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanlig	Dåsighet/sedering, yrsel
Vanlig	Huvudvärk, tremor, rigiditet, akatysi, extrapyramidala symtom, kramper /muskel-ryckningar/myokloniska ryck
Mindre vanlig	Malignt neuroleptikasyndrom
Sällsynt	Förvirring, delirium
Mycket sällsynt	Tardiv dyskinesi, tvångssyndrom
Ingen känd frekvens	Kolinergt syndrom (efter plötsligt utsättande av behandlingen)*, EEG-förändringar*, pleurothotonus*, restless legs syndrom*
Ögon	
Vanlig	Dimsyn
Hjärtat	
Mycket vanlig	Takykardi
Vanlig	EKG-förändringar
Sällsynt	Cirkulationskollaps, arytmier, myokardit, perikardit/perikardutgjutning
Mycket sällsynt	Kardiomyopati, hjärtstillestånd

Ingen känd frekvens	Hjärtinfarkt*,**, myokardit*,**, bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klopazinrelaterad kardiomyopati*
Blodkärl	
Vanlig	Hypertension, postural hypotension, synkope
Sällsynt	Tromboembolism
Ingen känd frekvens	Hypotension*, venös tromboembolism
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Sällsynt	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektion som kan vara livshotande, sömnapné syndrom*
Mycket sällsynt	Andningsdepression/andningsstillestånd
Ingen känd frekvens	Pleural effusion*, nästäppa*
Magtarmkanalen	
Mycket vanlig	Förstoppning, hypersalivation
Vanlig	Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet
Sällsynt	Dysfagi
Mycket sällsynt	Förstoring av öronspottkörteln, tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal impaktion
Ingen känd frekvens	Megacolon*,**, tarminfarkt/ischemi*,**, intestinal nekros*,**, tarmsår*,** och tarmperforering*,**, diarré*, magbesvär/halsbränna/dyspepsi*, kolit*, appendicit*, **, ***
Lever- och gallvägar	
Vanlig	Förhöjda leverenzymvärden
Sällsynt	Hepatit, kolestatisk gulsot, pankreatit
Mycket sällsynt	Fulminant levernekros
Ingen känd frekvens	Leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive de hepatiska händelser som får livshotande följder såsom leverskada (hepatisk, kolestatisk och blandad), leversvikt som kan vara dödlig och levertransplantation*
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynt	Hudreaktioner
Ingen känd frekvens	Pigmentstörning*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Rabdomyolys*, muskelsvaghet*, muskelkramper*, muskelsmärta*, systemisk lupus erythematosus*
Njuror och urinvägar	
Vanlig	Urininkontinens, urinretention

Mycket sällsynt	Tubulointerstitiell nefrit
Ingen känd frekvens	Njursvikt*, nattenures*
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynt	Priapism
Ingen känd frekvens	Retrograd ejakulation*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanlig	Trötthet, feber, benign hypertermi, störningar i svettningss-/temperaturreglering
Mycket sällsynt	Plötslig oförklarlig död
Ingen känd frekvens	Polyserosit*
Undersökningar	
Sällsynt	Ökat kreatinkinas
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanlig	Fall (förknippad med klopazininducerad anfall, somnolens, postural hypotension, motorisk och sensorisk instabilitet)*

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

** Dessa biverkningar var ibland dödliga.

*** Inklusive appendicit med perforation.

Mycket sällsynta fall av ventrikulär takykardi, QT-förlängning som kan förknippas med Torsades de Pointes har observerats även om det inte finns något entydigt orsakssamband med användningen av detta läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 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 Clozapine Sandoz har emellertid hos några få vuxna individer, framförallt de som inte tidigare har exponerats för Clozapine

Sandoz, 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.

Symtom

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

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot Clozapine Sandoz.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika (dibensodiazepiner, dibensoxazepiner och dibensotiazepiner), ATC-kod: N05A H02

Verkningsmekanism

Clozapine Sandoz är ett antipsykotika som skiljer sig från klassiska antipsykotika. 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

Clozapine Sandoz har potent anti-alfa-adrenerg, antikolinerg, antihistaminerg och arousal-reaktionshämmande effekt. Det har också visat sig inneha antiserotonerga egenskaper.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Potentiellt allvarliga biverkningar av Clozapine Sandoz är granulocytopeni och agranulocytos som förekommer med en uppskattad frekvens på 3% respektive 0,7%. Med tanke på detta ska användningen av Clozapine Sandoz begränsas till patienter som är terapieresistenta eller patienter med

psykos som har parkinsonism och där andra behandlingar har misslyckats (se avsnitt 4.1) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se avsnitt 4.4 samt 4.8).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

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

Clozapine Sandoz 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. Clozapine Sandoz binds cirka 95% till plasmaproteiner.

Metabolism

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

Eliminering

Eliminationen är bifasisk med en terminal halveringstid på i medeltal 12 timmar (intervall: 6–26 timmar). Efter engångsdoser 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 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

Prekliniska data 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
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat
Povidon (K25)
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister:

PVC/aluminium: 3 år

PP/aluminium: 4 år.

Clozapine Sandoz 25 mg: HDPE-burk: 2 år.

Clozapine Sandoz 100 mg: HDPE-burk: 3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletterna är förpackade i PVC/aluminium eller PP/aluminium blisterkartor eller HDPE-burkar med PE-skruvlock och insatta i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

25 mg tabletter:

Blister: 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50 och 100 x 50 tabletter.

10 x 50 och 100 x 50 tabletter endast för sjukhusbruk och dosdispensering.

Burk (endast för sjukhusbruk och dosdispensering): 100, 250 och 500 tabletter.

100 mg tabletter:

Blister: 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 10 x 50 och 100 x 50 tabletter.

10 x 50 och 100 x 50 tabletter endast för sjukhusbruk och dosdispensering.

Burk (endast för sjukhusbruk och dosdispensering): 100, 250 och 500 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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25 mg: 24750

100 mg: 24752

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-01-25/2015-10-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-10