

PREPARATOMTALE

Klozapin kan forårsake agranulocytose. Bruken skal begrenses til følgende pasienter:

- med schizofreni som ikke responderer på eller er intolerante overfor antipsykotiske medikamenter, eller med Parkinsons sykdom med psykose når andre behandlingsregimer ikke har lyktes (se avsnitt 4.1)
- som initialt har normalt antall WBC (antall hvite blodlegemer: $WBC \geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$)), og absolutt antall nøytrofile granulocytter: $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)), og
- som kan få kontrollert antall hvite blodlegemer og antall nøytrofile granulocytter i blodet etter følgende plan: ukentlig de første 18 ukene av behandlingen, og deretter minst hver 4. uke under hele behandlingen. Overvåkingen må fortsette under hele behandlingen og i 4 uker etter seponeringen av klozapin (se avsnitt 4.4).

Forskrivende leger må nøye overholde de påkrevde sikkerhetstiltak. Ved hver konsultasjon må en pasient som tar klozapin påminnes om at behandlende lege må kontaktes umiddelbart dersom det oppstår tegn på infeksjon. Det må rettes spesiell oppmerksomhet mot influensalignende symptomer som feber eller sår hals, og mot andre tegn på infeksjon, da dette kan indikere nøytropeni (se avsnitt 4.4).

Klozapin må utleveres under nøye medisinsk overvåking i henhold til offisielle anbefalinger (se avsnitt 4.4).

Myokarditt

Klozapin er forbundet med en økt risiko for myokarditt, som i sjeldne tilfeller har vært fatale. Den økte risikoen for myokarditt er størst de første 2 månedene av behandlingen. Sjeldne fatale tilfeller av kardiomyopati har også vært rapportert (se avsnitt 4.4).

Myokarditt eller kardiomyopati må mistenkes hos pasienter som opplever vedvarende takykardi ved hvile, særlig de første 2 måneder av behandlingen, og/eller palpitasjoner, arytmier, brystmerter og andre tegn og symptomer på hjertesvikt (f.eks. uforklarlig tretthet, dyspné, takypné) eller symptomer som ligner på hjerteinfarkt (se avsnitt 4.4).

Dersom myokarditt eller kardiomyopati mistenkes må behandlingen med klozapin raskt seponeres, og pasienten må umiddelbart henvises til kardiolog (se avsnitt 4.4).

Pasienter med klozapinindusert myokarditt eller kardiomyopati må ikke re-eksponeres for klozapin (se avsnitt 4.3 og 4.4).

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clozapin Hexal 25 mg tabletter
Clozapin Hexal 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Clozapin Hexal 25 mg:
Hver tablett inneholder 25 mg klozapin.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Hver tablett inneholder 35,2 mg laktose (som monohydrat).

Clozapin Hexal 100 mg:
Hver tablett inneholder 100 mg klozapin.

Hjelpestoff med kjent effekt:

|
Hver tablett inneholder 140,8 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Clozapin Hexal 25 mg

Rund, lys gul med delestrek på den ene siden, merket C 25. Tabletten kan deles i like doser.

Clozapin Hexal 100 mg:

Rund, lys gul med kløverblad-arrangement. Tablettene kan deles i fire like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandlingsresistent schizofreni

Klozapin er indisert ved behandlingsresistent schizofreni, og for schizofrene pasienter som ved bruk av andre antipsykotika, inkludert et atypisk antipsykotikum, har fått alvorlige nevrologiske bivirkninger som ikke lar seg behandle.

Behandlingsresistens defineres som mangel på tilfredsstillende klinisk forbedring til tross for bruk av adekvate doser av minst to ulike antipsykotika, inkludert et atypisk antipsykotisk legemiddel, forskrevet i tilstrekkelig lang tid.

Psykose under forløpet av Parkinsons sykdom

Klozapin er også indisert ved psykotiske lidelser som oppstår ved Parkinsons sykdom, i tilfeller der standard behandling har sviktet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringen må tilpasses individuelt. For hver enkelt pasient skal laveste effektive dose benyttes. Forsiktig titrering og et regime med fordelte doser er nødvendig for å minimere risikoen for hypotensjon, anfall og sedasjon.

Initiering av klozapin-behandling må begrenses til pasienter med $WBC \geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) og $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) innenfor standardiserte normalgrenser.

Dosejustering er indisert hos pasienter som også tar legemidler som har farmakodynamiske og farmakokinetiske interaksjoner med klozapin, som benzodiazepiner eller selektive serotonin-reopptakshemmere (se pkt. 4.5).

Bytte fra tidligere antipsykotisk behandling til klozapin

Det anbefales vanligvis at klozapin ikke brukes i kombinasjon med andre antipsykotika. Når klozapin-behandling skal igangsettes hos pasienter som får peroral antipsykotisk behandling, anbefales det at det andre antipsykotiske midlet først seponeres ved nedtrapping av dosen.

Følgende doseringer anbefales:

Behandlingsresistente schizofrene pasienter

Oppstart av behandling

12,5 mg gitt én eller to ganger første dag, etterfulgt av 25 mg én eller to ganger den andre dagen. Dersom dette tolereres godt, kan daglig dose økes langsomt med 25 til 50 mg slik at et dosenivå på opp til 300 mg

|
pr. døgn oppnås i løpet av 2 til 3 uker. Deretter, ved behov, kan døgndosen økes med 50 til 100 mg med intervaller på en halv, eller helst 1 uke mellom hver doseøkning.

Terapeutiske dosenivåer

Hos de fleste pasienter kan antipsykotisk effekt forventes ved doser på 200 til 450 mg/døgn fordelt på flere enkeltdoser. Døgndosen kan fordeles ujevnt, med høyeste dose gitt ved sengetid.

Maksimal dose

Noen få pasienter kan trenge høyere doser for å oppnå full terapeutisk nytte. I slike tilfeller kan veloverveide doseøkninger (som ikke må overstige 100 mg), opp til 900 mg/døgn tillates. En må imidlertid huske på muligheten for økte bivirkninger (særlig krampeanfallet) ved doser over 450 mg/døgn.

Vedlikeholdsdose

Etter å ha oppnådd maksimal terapeutisk effekt, kan effektiv behandling for mange pasienter ofte fortsette med en lavere vedlikeholdsdose. Forsiktig nedtitrering er derfor anbefalt. Total behandlingstid bør være minst 6 måneder. Døgndoser på inntil 200 mg kan tas som en enkelt dose om kvelden.

Seponering av behandlingen

Ved planlagt seponering av behandlingen med klopazapin anbefales det at dosen reduseres gradvis i løpet av en periode på 1-2 uker. Dersom brå seponering skulle være nødvendig, må pasienten observeres nøye med hensyn til negative reaksjoner (se punkt 4.4).

Ny oppstart av behandling

Hos pasienter hvor det er gått mer enn 2 dager siden siste dose med klopazapin skal behandling startes på nytt med 12,5 mg gitt en eller to ganger første dag. Dersom denne dosen tolereres godt, er det mulig å titrere dosen opp til terapeutisk nivå noe raskere enn anbefalt ved førstegangs behandling. Hos pasienter som tidligere har opplevd respiratorisk stans eller hjertestans i forbindelse med initial dosering (se pkt. 4.4), men som med godt resultat kunne titreres til en terapeutisk dose, må imidlertid ny behandling titreres med ekstrem forsiktighet.

Psykotiske lidelser som oppstår ved Parkinsons sykdom, og hvor standard behandling har sviktet

Oppstart av behandlingen

Startdosen tas om kvelden og må ikke overskride 12,5 mg/døgn. Påfølgende doseøkninger må være på 12,5 mg, maksimalt 2 doseøkninger ukentlig opp til 50 mg, en døgndose som ikke kan oppnås før mot slutten av den andre uken. Hele døgndosen skal fortrinnsvis gis som en enkelt kveldsdose.

Terapeutisk doseområde

Gjennomsnittlig effektiv dose er mellom 25 og 37,5 mg/døgn. I tilfeller der behandling i minst 1 uke med en dose på 50 mg/døgn ikke gir tilfredsstillende terapeutisk respons, kan dosen med forsiktighet økes i trinn på 12,5 mg/uke.

Maksimaldose

Dosering på 50 mg/døgn skal bare overskrides i unntakstilfeller, og maksimal dose må aldri overskride 100 mg/døgn.

Doseøkninger skal begrenses eller utsettes dersom ortostatisk hypotensjon, uttalt sedasjon eller forvirring oppstår. Blodtrykket skal overvåkes de første ukene av behandlingen.

Vedlikeholdsdose

Dersom det har vært komplett remisjon av psykotiske symptomer i minst 2 uker, kan anti-parkinsonmedisineringen økes dersom dette er indisert på grunnlag av motorisk status. Dersom dette resulterer i at psykotiske symptomer på nytt oppstår, kan klopazapin-dosen økes med 12,5 mg/uke opp til maksimalt 100 mg/døgn, tatt i én eller to doser (se over).

Seponering av behandling

Det anbefales en gradvis reduksjon av doseringen i trinn på 12,5 mg over en periode på minst en uke (helst to).

|
Behandlingen må seponeres umiddelbart ved tilfeller av nøytropeni eller agranulocytose (se avsnitt 4.4). I slike tilfeller er nøye psykiatrisk overvåking av pasienten viktig da symptomer raskt kan vende tilbake.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør gis klorzapin med forsiktighet, og leverfunksjonsprøver bør tas regelmessig (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført pediatriske studier. Sikkerhet og effekt av klorzapin hos barn og ungdom under 16 år er foreløpig ikke fastslått. Det bør ikke brukes i denne populasjonen før flere data er tilgjengelige.

Pasienter ≥ 60 år

Ved igangsetting av behandling anbefales spesielt lav dose (12,5 mg én gang første dag), med påfølgende doseøkning på 25 mg/dag.

Administrasjonsmåte

Klorzapin blir administrert oralt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tilfeller der regelmessig blodkontroll ikke er gjennomførbart.
- Tidligere forekomst av toksisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytose (med unntak av granulocytopeni/agranulocytose ved tidligere kjemoterapi).
- Tidligere forekomst av klorzapin-indusert agranulocytose.
- Behandling med klorzapin må ikke startes samtidig med legemidler som har et vesentlig potensiale til å forårsake agranulocytose. Samtidig bruk av depot-antipsykotika frarådes.
- Svekket benmargsfunksjon.
- Ukontrollert epilepsi.
- Alkoholiske og andre toksisk utløste psykoser, legemiddelforgiftninger, komatøse tilstander.
- Sirkulatorisk kollaps og/eller CNS-depresjon (sentralnervøs hemming) uansett årsak.
- Alvorlig nyre- eller hjertesykdom (f.eks. myokarditt).
- Aktiv leversykdom assosiert med kvalme, anoreksi eller gulsott; progressiv leversykdom, leversvikt.
- Paralytisk ileus.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Agranulocytose

Klorzapin kan forårsake agranulocytose. Forekomsten av agranulocytose og dødeligheten hos de som utvikler agranulocytose har avtatt betydelig siden opprettingen av overvåking av antall hvite blodceller (WBC) og absolutt antall nøytrofile granulocytter (ANC). Følgende forsiktighetsregler er derfor obligatoriske og skal følges i henhold til offisielle anbefalinger.

På grunn av risikoen assosiert med klorzapin skal bruken begrenses til pasienter der terapi er indisert som beskrevet i avsnitt 4.1 og:

- som har normale leukocytverdier ($WBC \geq 3500/mm^3 (\geq 3,5 \times 10^9/l)$ og $ANC \geq 2000/mm^3 (\geq 2,0 \times 10^9/l)$), og
- der WBC og ANC kan kontrolleres ukentlig de første 18 uker og deretter minst en gang hver 4. uke. Overvåkingen skal fortsette gjennom hele behandlingen og i minst 4 uker etter fullstendig seponering av klorzapin.

Før behandling med klorzapin initieres skal pasienten ta en blodprøve (se ”agranulocytose”), og det skal tas opp anamnese og gjøres en legeundersøkelse. Pasienter med tidligere hjertesykdom eller med unormale kardiale funn ved legeundersøkelse må henvises til spesialist for videre undersøkelser som kan inkludere EKG. Pasienten skal bare behandles dersom forventet nytte tydelig veier opp for risikoen (se avsnitt 4.3). Behandlende lege bør vurdere EKG før behandling.

Forskrivende lege må overholde de påkrevde forholdsregler fullt ut.

Før behandling initieres må legen, så godt som mulig, forsikre seg om at pasienten ikke tidligere har hatt en hematologisk reaksjon på klorzapin som har krevd seponering. Det skal ikke forskrives for lengre perioder enn intervallet mellom to blodtellinger.

Umiddelbar seponering av klorzapin er obligatorisk dersom WBC er mindre enn $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) eller ANC er mindre enn $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med klorzapin. Pasienter som har fått seponert klorzapin på grunn av lav WBC eller lav ANC skal ikke re-eksponeres for klorzapin.

Ved hver konsultasjon må en pasient som mottar klorzapin påminnes om at forskrivende lege må kontaktes umiddelbart dersom pasienten oppdager tegn på infeksjon, uansett type. Det må rettes særlig oppmerksomhet mot forkjølelseslignende symptomer som feber eller sår hals, og mot andre tegn på infeksjon som kan indikere nøytropeni. Pasienter og deres omsorgspersoner må gjøres oppmerksomme på at i tilfelle noen av disse symptomene oppstår, må telling av blodceller foretas umiddelbart. Forskrivere oppfordres til å opprette et arkiv over alle pasienters blodmålinger og ta nødvendige forholdsregler for å forhindre at disse pasientene ved uhell re-eksponeres i fremtiden.

Pasienter med tidligere forekomst av primære benmargsforstyrrelser bør kun behandles dersom terapeutiske fordeler oppveier risikoen.

Denne pasientgruppen bør undersøkes nøye av en hematolog før behandlingen med klorzapin starter.

Pasienter med lav WBC som følge av godartet etnisk nøytropeni må vurderes spesielt, og behandlingsstart med klorzapin skal i slike tilfeller skje kun i samråd med hematolog.

Overvåking av antall hvite blodceller (WBC) og absolutt antall nøytrofile granulocytter (ANC)

Kontroll av WBC og differensialblodtelling må foretas innen 10 dager før behandlingsstart med klorzapin for å sikre at klorzapin bare gis til pasienter med normal WBC ($\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$)) og normal ANC ($\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$)). Etter påbegynt behandling med klorzapin må regelmessig WBC og ANC utføres og overvåkes ukentlig de første 18 uker og deretter minst hver 4. uke.

Blodkontroller skal gjøres gjennom hele behandlingen, og fortsette i 4 uker etter at behandlingen med klorzapin er helt avsluttet, eller til hematologiske normalverdier er gjenopprettet (se "Lavt WBC/ANC" under). Pasienten må ved hver konsultasjon gjøres oppmerksom på at behandlende lege må kontaktes umiddelbart dersom tegn på infeksjon, feber, sår hals eller andre influensalignende symptomer oppstår. Kontroll av WBC og differensialtelling må umiddelbart utføres dersom det oppstår symptomer på eller tegn til infeksjon.

Lavt WBC/ANC

Dersom WBC faller til mellom $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) og $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) eller ANC faller til mellom $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) og $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) er det nødvendig med minst to hematologiske evalueringer i uken inntil pasientens WBC og ANC er stabile, henholdsvis i områdene 3000 til $3500/\text{mm}^3$ ($3,0$ – $3,5 \times 10^9/\text{l}$) og 1500 til $2000/\text{mm}^3$ ($1,5$ – $2,0 \times 10^9/\text{l}$) eller høyere.

Klorzapin skal seponeres umiddelbart dersom WBC synker til under $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) eller ANC synker til under $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) under behandlingen. Telling av WBC og differensialblodtelling bør i slike tilfeller utføres daglig og pasienten bør overvåkes nøye med tanke på influensalignende symptomer eller andre symptomer som kan tyde på infeksjon. Det anbefales at de hematologiske verdiene bekreftes ved at det utføres blodtellinger på to påfølgende dager; Klorzapin skal imidlertid seponeres etter den første tellingen.

Etter seponering må hematologiske evalueringer foretas helt til normalverdier er gjenopprettet.

Tabell 1

Antall blodceller		Tiltak
WBC/ mm^3 (/l)	ANC/ mm^3 (/l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Fortsett behandling med klorzapin.

Mellom ≥ 3000 og < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ og $< 3,5 \times 10^9$)	Mellom ≥ 1500 og < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ og $< 2,0 \times 10^9$)	Fortsett behandling med klorzapin, ta blodprøver to ganger ukentlig til celletallene er stabile eller øker.
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Stopp behandlingen med klorzapin umiddelbart, ta blodprøver daglig inntil de hematologiske forandringene er normalisert, overvåking med hensyn på infeksjon. Pasienten skal ikke re-eksponeres.

Dersom WBC, til tross for seponering av klorzapin, faller til under $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) eller ANC faller til under $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$), må håndteringen av tilstanden skje under veiledning av en erfaren hematolog.

Seponering av terapi av hematologiske årsaker

Pasienter som har fått seponert behandlingen med klorzapin som følge av WBC- eller ANC-mangel (se ovenfor) skal ikke re-eksponeres for klorzapin.

Forskrivere oppfordres til å opprette et arkiv over alle pasienters blodresultater og ta nødvendige forholdsregler for å forhindre at disse pasientene ved uhell re-eksponeres i fremtiden.

Seponering av terapi av andre årsaker

Pasienter som er behandlet med klorzapin i mer enn 18 uker, og som har avbrutt behandlingen i mer enn 3 dager, men mindre enn 4 uker, skal følges opp med kontroll av WBC og ANC ukentlig i ytterligere 6 uker. Dersom ingen hematologiske uregelmessigheter observeres, kan blodkontroll hver 4. uke gjenopptas. Dersom behandlingen med klorzapin har vært avbrutt i 4 uker eller lengre, må dosen re-titreres, og det er nødvendig med ukentlig blodkontroll i de neste 18 ukene (se avsnitt 4.2).

Andre forholdsregler

Eosinofili

Ved tilfeller av **eosinofili** anbefales seponering av klorzapin dersom eosinofiltallet øker til over $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$); behandlingen kan kun gjenopptas etter at eosinofiltallet har sunket til under $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Trombocytopeni

Ved tilfeller av **trombocytopeni** anbefales seponering av klorzapin dersom platetallet faller til under $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Kardiovaskulære sykdommer

Ortostatisk hypotensjon, med eller uten synkope, kan oppstå under behandling med klorzapin. I sjeldne tilfeller kan alvorlig kollaps oppstå, som kan være fulgt av hjerrestans og/eller respirasjonsstans. Slike tilfeller oppstår mer sannsynlig ved samtidig bruk av et benzodiazepin eller andre aktive psykotrope virkestoffer (se avsnitt 4.5), samt i løpet av initial titrering i sammenheng med rask doseøkning; i svært sjeldne tilfeller også observert etter den første dosen. Pasienter som starter behandling med klorzapin krever derfor nøye medisinsk tilsyn. For pasienter med Parkinsons sykdom må blodtrykket overvåkes i både stående og liggende stilling de første ukene av behandlingen.

Analyser av sikkerhetsdatabaser antyder at bruk av klorzapin er assosiert med en økt risiko for **myokarditt**, særlig under, men ikke begrenset til, de første 2 måneder av behandlingen. Noen tilfeller av myokarditt har vært fatale. **Perikarditt/perikardial effusjon** og **kardiomyopati** har også vært rapportert i sammenheng med bruk av klorzapin; også disse rapportene inneholder fatale tilfeller. Myokarditt eller kardiomyopati må mistenkes hos pasienter som opplever vedvarende takykardi ved hvile, særlig under de første 2 måneder av behandlingen, og/eller palpitasjoner, arytmier, brystmerter og andre tegn og symptomer på hjertesvikt (f.eks. uforklarlig tretthet, dyspné, takypné), eller symptomer som ligner på hjerteinfarkt. Andre symptomer, inkludert influensalignende symptomer, kan oppstå i tillegg til symptomene nevnt over. Dersom myokarditt eller kardiomyopati mistenkes må behandlingen med klorzapin raskt seponeres og pasienten må umiddelbart henvises til kardiolog.

|
Pasienter som blir diagnostisert med kardiomyopati mens de behandles med Clozapin Hexal, har risiko for å utvikle mitralinsuffisiens. Mitralinsuffisiens er rapportert i forbindelse med kardiomyopati relatert til klozapinbehandling. Ved disse tilfellene av mitralinsuffisiens ble det påvist lett eller moderat mitralregurgitasjon ved todimensjonal ekkokardiografi (2DEcho) (se pkt. 4.8).

Pasienter med klozapinindusert myokarditt eller kardiomyopati skal ikke re-eksponeres for klozapin.

Hjerteinfarkt

Etter markedsføring har det rapportert **hjerteinfarkt**, inkludert fatale tilfeller. I de fleste tilfeller var en vurdering av årsakssammenheng vanskelig på grunn av eksisterende alvorlig hjertesykdom og andre plausible årsaker.

Forlenget QT-intervall

Som med andre antipsykotika anbefales forsiktighet hos pasienter med kardiovaskulær sykdom eller familiehistorie med **QT-forlengelse**.

Som med andre antipsykotika bør det utvises forsiktighet når klozapin forskrives med legemidler man vet øker QTc-intervallet.

Cerebrovaskulære bivirkninger

Randomiserte, placebokontrollerte, kliniske studier med demenspasienter har for enkelte atypiske antipsykotika vist omtrent 3 ganger økt risiko for **cerebrovaskulære bivirkninger**. Mekanismen bak denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke utelukkes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Klozapin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

Risiko for tromboembolisme

Siden klozapin kan være forbundet med **tromboembolisme**, bør immobilisering av pasienter unngås. Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert under behandling med antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med klozapin, og preventive tiltak må gjennomføres.

Anfall

Pasienter med tidligere forekomst av epilepsi skal overvåkes nøye under behandling med klozapin, da doserelaterte kramper har vært rapportert. I slike tilfeller skal dosen reduseres (se avsnitt 4.2), og dersom det er nødvendig skal antikonvulsiv behandling initieres.

Antikolinerge effekter

Klozapin har antikolinerg aktivitet, som kan gi bivirkninger overalt i kroppen. Forsiktighet må utvises ved tilfeller av **forstørret prostata** og **trangvinklet glaukom**. Trolig på grunn av de antikolinerge egenskapene har klozapin vært forbundet med ulik grad av **svekket tarmperistaltikk** som spenner fra **obstipasjon** til **tarmobstruksjon**, **fekal opphopning**, **paralytisk ileus**, **megakolon** og **tarminfarkt/-iskemi** (se avsnitt 4.8). Ved sjeldne anledninger har disse tilfellene vært fatale. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter som samtidig bruker legemidler som kan forårsake forstoppelse (særlig medikamenter med antikolinerge egenskaper, som noen antipsykotika, antidepressiva og antiparkinson-medikamenter), eller har hatt sykdom i kolon eller operative inngrep i nedre abdomen, da dette kan forverre situasjonen. Det er viktig at forstoppelse oppdages og behandles.

Feber

Ved behandling med klozapin kan pasienten oppleve forbigående **temperaturstigning** til over 38 °C, oftest observert i løpet av de 3 første ukene av behandlingen. Denne feberen er vanligvis godartet. Den kan i noen tilfeller være assosiert med en økning eller reduksjon i WBC. Pasienter med feber må evalueres nøye for å utelukke muligheten for underliggende infeksjon eller utvikling av agranulocytose. Ved høy feber må muligheten for **nevroleptisk malignt syndrom** (NMS) vurderes. Dersom diagnosen NMS er bekreftet, skal klozapin seponeres umiddelbart og hensiktsmessige medisinske tiltak iverksettes.

Fall

Klozapin kan forårsake anfall, somnolens, ortostatisk hypotensjon, samt motorisk og sensorisk ustabilitet. Dette kan føre til fall med påfølgende frakturer eller andre skader. Fullstendige fallrisikovurderinger bør utføres hos pasienter med sykdommer, tilstander eller legemidler som kan forverre disse effektene ved

|
oppstart av antipsykotisk behandling. Disse vurderingene bør utføres regelmessig hos pasienter som behandles med antipsykotika over lengre tid.

Metabolske endringer

Atypiske antipsykotiske legemidler, deriblant klorzapin, har vært forbundet med metabolske endringer som kan øke kardiovaskulær/cerebrovaskulær risiko. Disse metabolske endringene kan omfatte hyperglykemi, dyslipidemi og økt kroppsvekt. Mens atypiske antipsykotiske legemidler kan indusere visse metabolske endringer, har hvert legemiddel i klassen sin egen spesifikke profil.

Hyperglykemi

I sjeldne tilfeller er det rapportert om redusert glukosetoleranse og/eller utvikling eller forverring av diabetes mellitus ved behandling med klorzapin. Mekanismen for denne mulige sammenhengen er foreløpig ikke kjent. Tilfeller av alvorlig hyperglykemi med ketoacidose eller hyperosmolært koma har svært sjelden blitt rapportert hos pasienter som ikke har hatt hyperglykemi tidligere, noen av tilfellene har vært fatale. Når oppfølgingsdata har vært tilgjengelige har seponering av behandling med klorzapin stort sett resultert i normalisering av glukosetoleransen, og re-eksponering av klorzapin har gitt tilbakefall. Pasienter som er diagnostisert med diabetes mellitus og som er satt på atypiske antipsykotika, bør følges nøye med tanke på dårligere glukosekontroll. Pasienter som har risikofaktorer for diabetes mellitus (f.eks. fedme, familiehistorie med diabetes) og som begynner behandling med atypiske antipsykotika, bør få målt fastende blodglukose ved oppstart av behandlingen og deretter regelmessig. Pasienter som utvikler symptomer på hyperglykemi under behandling med atypiske antipsykotika, bør få målt fastende blodglukose. I noen tilfeller har hyperglykemien gått over når det atypiske antipsykotiske midlet ble seponert. Noen pasienter trenger imidlertid fortsatt antidiabetisk behandling til tross for seponering av legemidlet man mistenker ga hyperglykemi. Seponering av klorzapin bør overveies hos pasienter der medisinsk behandling av hyperglykemien ikke lykkes.

Dyslipidemi

Uheldige lipidendringer er observert hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, deriblant klorzapin. Klinisk overvåking, med oppstart ved baseline, og oppfølging med regelmessig måling av lipider, er anbefalt hos pasienter som bruker klorzapin.

Vektøkning

Vektøkning er observert ved bruk av atypiske antipsykotika, inkludert klorzapin. Klinisk overvåking av kroppsvekt er anbefalt.

"Rebound"-effekt, seponeringssymptomer

Akutte reaksjoner er rapportert etter brå seponering, derfor anbefales nedtrapping av dosen før seponering. Hvis brå seponering er nødvendig (f.eks. på grunn av leukopeni) må pasienten holdes under nøye observasjon med tanke på tilbakevendende psykotiske symptomer og symptomer knyttet til kolinerge reaksjoner, som kraftig svetting, hodepine, kvalme, oppkast og diaré.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med eksisterende stabil leversykdom kan få klorzapin, men regelmessige leverfunksjonstester er nødvendig. Leverfunksjonstester bør utføres dersom pasienten under behandlingen utvikler symptomer på mulig **leverdysfunksjon**, som kvalme, oppkast og/eller anoreksi. Dersom de forhøye verdiene er klinisk relevante (mer enn 3 ganger øvre normalverdi) eller dersom det oppstår symptomer på ikterus, må behandlingen med klorzapin seponeres. Den kan gjenopptas (se "Ny oppstart av behandling" under pkt. 4.2) når resultatene fra leverfunksjonstestene er normale, men bare da. I slike tilfeller bør leverfunksjonen følges nøye etter at behandlingen med klorzapin er gjenopptatt.

Pasienter ≥ 60 år

Hos pasienter fra 60 år og eldre anbefales en lavere initialdose (se avsnitt 4.2).

Ortostatisk hypotensjon kan forekomme under behandling med klorzapin, og det har vært rapportert om tilfeller av takykardi, som kan være vedvarende. Pasienter fra 60 år og eldre, særlig de med kardiovaskulær lidelse, kan være mer påvirkelige.

|
Pasienter fra 60 år og eldre kan også være særlig påvirkelige for de antikolinerge effektene av klorzapin, som urinretensjon og obstipasjon.

Økt mortalitet hos eldre personer med demens

Data fra to store observasjonsstudier viser at demente eldre som behandles med antipsykotika, har noe økt risiko for død sammenlignet med dem som ikke behandles. Det finnes ikke tilstrekkelige data til å gi et godt estimat på risikograden, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent. Klorzapin er ikke godkjent for behandling av demensrelaterte atferdsforstyrrelser.

Dette legemidlet inneholder laktose og natrium

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner, samtidig bruk

Legemidler med kjent utstrakt potensiale for suppresjon av benmargsfunksjonen må ikke brukes samtidig med klorzapin (se avsnitt 4.3).

Depot-antipsykotika (som har myelosuppressivt potensial) må ikke tas samtidig med klorzapin da de ikke kan fjernes raskt fra kroppen i situasjoner der dette kan være nødvendig, f.eks. ved nøytropeni (se avsnitt 4.3).

Alkohol bør ikke tas samtidig med klorzapin på grunn av mulig forsterket sedasjon.

Forsiktighetsregler inkludert dosejustering

Klorzapin kan forsterke de sentrale effektene av CNS-depressive legemidler som narkotika, antihistaminer og benzodiazepiner. Det anbefales at det utvises særlig forsiktighet når behandling med klorzapin initieres hos pasienter som benytter et benzodiazepin eller et annet psykotropt legemiddel. Disse pasientene kan ha økt risiko for sirkulatorisk kollaps, som i sjeldne tilfeller kan være uttalt og føre til hjertestans og/eller respirasjonsstans. Det er ikke kjent om hjerte- eller respirasjonskollaps kan forhindres ved dosejustering.

På grunn av mulighetene for additive effekter, skal det utvises forsiktighet ved samtidig inntak av legemidler med antikolinerg, hypotensiv eller respirasjonshemmende effekt.

På grunn av klorzapins anti-alfa-adrenerge egenskaper kan den blodtrykksøkende effekten av noradrenalin eller andre substanser med overveiende alfa-adrenerg aktivitet, redusere og reversere adrenalins effekt på blodtrykket.

Samtidig bruk av legemidler som inhiberer aktiviteten av noen av cytokrom P450-isoenzymene kan øke nivået av klorzapin, og det kan være nødvendig å redusere klorzapindosen for å forhindre uønskede effekter. Dette er viktigst for CYP 1A2-hemmere som koffein (se under), perazin og den selektive serotonin-reopptakshemmeren fluvoksamin. Noen av de andre serotonin-reopptakshemmerne som fluoksetin og sertralin er CYP 2D6-hemmere, og følgelig er det mindre sannsynlig at en viktig farmakokinetisk interaksjon med klorzapin oppstår. På samme måte er farmakokinetisk interaksjon med CYP 3A4-hemmere som azol-antimykotika, cimetidin, erytromycin og protease-hemmere lite sannsynlig, men noen interaksjoner er blitt rapportert. Hormonelle prevensjonsmidler (inkludert kombinasjoner av østrogen og progesteron eller progesteron alene) er hemmere av CYP 1A2, CYP 3A4 og CYP 2C19. Ved oppstart eller seponering av hormonelle prevensjonsmidler kan det derfor være nødvendig å justere dosen av klorzapin etter individuelt medisinsk behov.

Da plasmakonsentrasjonen av klorzapin øker ved inntak av koffein, og kan synke med 50 % etter en koffeinfri periode på 5 dager, kan det være nødvendig med dosejustering av klorzapin når vanene for koffeininntak endres. I tilfelle plutselig opphør av røyking kan plasmakonsentrasjonen av klorzapin øke og dermed føre til en økning i bivirkninger.

Det har blitt rapportert tilfeller av interaksjon mellom citalopram og klorzapin, som kan øke risikoen for bivirkninger. Hvordan denne interaksjonen arter seg er ikke fullstendig klarlagt.

Samtidig administrering av legemidler som er kjent for å indukere cytokrom P450-enzymen kan redusere plasmanivået av klorazepin og gi redusert effekt. Legemidler som er kjent for å indukere aktiviteten av cytokrom P450-enzymen og hvor det er rapportert om interaksjoner med klorazepin omfatter for eksempel karbamazepin (skal ikke brukes samtidig med klorazepin på grunn av myelosuppressivt potensiale), fenytoin og rifampicin.

Kjente CYP1A2-indusere som omeprazol, kan føre til redusert klorazepin-nivå. Muligheten for redusert effekt av klorazepin må vurderes når det brukes en kombinasjon av disse legemidlene.

Andre

Samtidig bruk av litium eller andre CNS-aktive substanser kan øke risikoen for utvikling av neuroleptisk malignt syndrom (NMS).

Det er rapportert om sjeldne, men alvorlige tilfeller av epileptiske kramper, inkludert anfall hos ikke-epileptikere, samt isolerte tilfeller av delirium når Klorazepin ble gitt sammen med valproinsyre. Disse effektene skyldes trolig en farmakodynamisk interaksjon, men mekanismen er ikke kjent.

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som bruker andre legemidler som enten inhiberer eller inducerer cytokrom P450-isoenzymene. Med trisykliske antidepressiva, fentiaziner og klasse 1c anti-arytmika, som alle bindes til cytokrom P450 2D6, er det hittil ikke observert klinisk relevante interaksjoner.

Som for andre antipsykotika skal det utvises forsiktighet når klorazepin forskrives sammen med legemidler man vet øker QTc-intervallet eller som forårsaker elektrolyttforstyrrelser.

En oversikt over de trolig viktigste interaksjonene mellom andre legemidler og klorazepin er vist i Tabell 2. Listen er ikke uttømmende.

Tabell 2: De vanligste legemiddelinteraksjonene med klorazepin

Legemiddel	Interaksjoner	Kommentarer
Benmargssuppressorer (f.eks. karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamider (f.eks. kotrimoksazol), pyrazolon-analgetika (f.eks. fenylbutazon), penicillamin, cytostatika, virkestoffer og langtidsvirkende depotinjeksjoner av antipsykotika.	Øker risikoen for, og/eller graden av benmargssuppresjon	Klorazepin må ikke brukes samtidig med andre aktive substanser som kan hemme benmargsfunksjonen (se avsnitt 4.3).
Benzodiazepiner	Samtidig bruk kan øke risikoen for sirkulatorisk kollaps, som kan føre til hjertestans og/eller respirasjonsstans.	Selv om forekomsten er sjelden anbefales det å utvise forsiktighet ved samtidig bruk av disse legemidlene. Rapporter tyder på at respirasjonsdepresjon og kollaps mer sannsynlig inntreffer ved starten av en slik kombinasjon eller når klorazepin legges til et etablert benzodiazepin-regime.
Antikolinergika	Klorazepin potenserer effekten av disse legemidlene på grunn av additiv antikolinerg aktivitet.	Følg opp pasientene med hensyn til antikolinerge uønskede effekter som f.eks. obstipasjon, særlig ved behandling av økt spyttsekresjon.
Antihypertensiva	Klorazepin kan forsterke de blodtrykkssenkende effektene av disse legemidlene på grunn av sympatomimetisk antagonistisk effekt.	Det anbefales at forsiktighet utvises hvis klorazepin brukes samtidig med antihypertensive virkestoffer. Pasientene må gjøres oppmerksomme på risikoen for hypotensjon, særlig i begynnelsen av

		dosetitreringen.
Alkohol, MAO-hemmere, CNS-hemmere, inkludert narkotika og benzodiazepiner	Forsterkede sentrale effekter. Additiv CNS-depresjon og interferens med kognitiv og motorisk funksjon, når brukt i kombinasjon med disse legemidlene.	Det anbefales at forsiktighet utvises hvis klorzapin brukes samtidig med andre CNS-aktive substanser. Pasientene må gjøres oppmerksomme på mulige additive sedative effekter og de bør frarådes å bruke maskiner eller kjøre bil.
Aktive substanser med høy grad av proteinbinding (f.eks. warfarin og digoksin)	Klorzapin kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene på grunn av fortrenning fra plasmaproteiner.	Pasienter bør undersøkes med hensyn på forekomsten av uønskede effekter av disse legemidlene, og dosen av den proteinbundne aktive substansen må om nødvendig justeres.
Fenytoin	Tillegg av fenytoin til en klorzapin-behandling kan forårsake redusert plasmakonsentrasjon av klorzapin.	Dersom fenytoin må brukes, skal pasienten følges nøye opp med tanke på forverring eller tilbakefall av psykotiske symptomer.
Litium	Samtidig bruk kan øke risikoen for utvikling av nevroleptisk malignt syndrom (NMS).	Se etter tegn og symptomer på NMS.
CYP1A2-induserende legemidler (f.eks. omeprazol)	Samtidig bruk kan redusere klorzapinnivået.	Mulig redusert effekt av klorzapin bør tas i betraktning.
CYP1A2-hemmende legemidler, f.eks. fluvoksamin, kaffein, ciprofloksacin, perazin eller hormonelle prevensjonsmidler (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig bruk kan øke klorzapinnivået.	Mulig økte bivirkninger. Det må også utvises forsiktighet ved seponering av samtidig administrerte CYP1A2- eller CYP3A4-hemmende legemidler siden klorzapinnivået vil bli redusert. Effekten av CYP2C19-hemming kan være minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er kun begrensede kliniske data på bruk av klorzapin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se avsnitt 5.3). Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Nyfødte som blir eksponert for antipsykotika (inkludert klorzapin) i løpet av tredje trimester av graviditeten, har risiko for bivirkninger etter fødselen, inkludert ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer som kan variere med hensyn til alvorlighetsgrad og varighet. Det er rapportert om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, åndenød eller sugeforstyrrelser. Nyfødte må derfor overvåkes nøye.

Amming

Dyrestudier antyder at klorzapin går over i morsmelk og har effekt på barnet. Kvinner som tar klorzapin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

Det er en begrenset mengde tilgjengelige data på effekten av klorzapin på human fertilitet, og det kan derfor ikke trekkes noen konklusjon. Hos hann- og hunnrotter påvirket ikke klorzapin fertiliteten når det ble gitt opptil 40 mg/kg, som hos mennesker tilsvarer en dose på 6,4 mg/kg eller omtrent en tredjedel av maksimal anbefalt dose for voksne.

Kvinner i fertil alder

Som et resultat av et bytte fra andre antipsykotika til klorazapin kan normal menstruasjonssyklus gjenopprettes. Kvinner i fertil alder må derfor benytte adekvat prevensjon under behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden klorazapin kan forårsake sedasjon og mulig redusert krampeterskel, bør betjening av maskiner og motorkjøretøyer unngås, spesielt de første ukene av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Stort sett er bivirkningsprofilen til klorazapin forutsigbar ut fra de farmakologiske egenskapene. Et viktig unntak er muligheten for agranulocytose (se avsnitt 4.4). På grunn av denne risikoen er bruken begrenset til behandlingsresistent schizofreni, og psykoser som oppstår under Parkinsons sykdom i tilfeller der standard behandling har sviktet. Selv om blodkontroller er en vesentlig del av oppfølgingen av pasienter som behandles med klorazapin, bør legen være oppmerksom på andre sjeldne, men alvorlige bivirkninger som bare kan diagnostiseres på et tidlig tidspunkt ved nøye overvåking og utspørring av pasienten, for å forhindre morbiditet og mortalitet.

De alvorligste bivirkningene i forbindelse med klorazapin, er agranulocytose, anfall, kardiovaskulære effekter og feber (se pkt. 4.4). De vanligste bivirkningene er døsighet/sedasjon, svimmelhet, takykardi, konstipasjon og hypersalivering.

Data fra de kliniske studiene viser at en varierende andel av de klorazapin-behandlede pasientene (fra 7,1 til 15,6 %) ble tatt av behandlingen på grunn av en bivirkning, inkludert bare de som med rimelig sikkerhet kunne tilskrives klorazapin. De vanligste bivirkningene som ble ansett som grunn til seponering, var leukemi, somnolens, svimmelhet (ikke vertigo) og psykotisk sykdom.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Det er en risiko for utvikling av granulocytopeni og agranulocytose knyttet til behandling med klorazapin. Disse tilstandene reverseres vanligvis ved seponering av behandlingen, men agranulocytose kan resultere i sepsis og kan være fatal. Siden umiddelbar seponering av behandlingen er nødvendig for å forhindre utvikling av livstruende agranulocytose, er det obligatorisk med kontinuerlig kontroll av antall WBC (se avsnitt 4.4). Tabell 3 oppsummerer estimert hyppighet av agranulocytose for ulike behandlingsperioder med klorazapin.

Tabell 3: Estimert hyppighet av agranulocytose¹

Behandlingsperiode	Hyppighet av agranulocytose pr. 100 000 observasjonsuker ²
Uke 0-18	32,0
Uke 19-52	2,3
Uke 53 og senere	1,8

¹ Fra UK Clozaril Patient Monitoring Service livstidsregister mellom 1989 og 2001.

² Persontid er summen av de individuelle tidsenheter de registrerte pasientene ble eksponert for klorazapin før agranulocytose inntreffer. F.eks. kan 100 000 personuker observeres hos 1000 pasienter som har vært registrert i 100 uker (100 x 1000 = 100 000), eller hos 200 pasienter som har vært registrert i 500 uker (200 x 500 = 100 000) før agranulocytose inntreffer.

Den kumulative hyppigheten av agranulocytose i "UK Clozaril Patient Monitoring Service" livstidsregister (0–11,6 år mellom 1989 og 2001) er 0,78 %. De fleste av tilfellene (ca. 70 %) inntreffer de første 18 ukene av behandlingen.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Nedsatt glukosetoleranse og/eller utvikling eller forverring av diabetes mellitus er sjeldent rapportert under behandling med klorazapin. Tilfeller av alvorlig hyperglykemi, noen ganger med påfølgende ketoacidose/hyperosmolært koma har blitt rapportert svært sjelden for pasienter som bruker klorazapin og

|
som ikke har hatt hyperglykemi tidligere. Glukosenivåene ble normalisert hos de fleste pasientene etter at behandling med klozapin ble seponert, og i noen få tilfeller var det tilbakefall av hyperglykemi ved reinitiering av behandlingen. Selv om de fleste pasientene hadde risikofaktorer for ikke-insulinavhengig diabetes mellitus, er hyperglykemi også dokumentert uten kjente risikofaktorer (se avsnitt 4.4).

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige bivirkninger som er observert inkluderer søvnighet, sedasjon og svimmelhet.

Klozapin kan gi endringer i EEG, inkludert forekomster av ”spike and wave”-komplekser. Det er en doseavhengig reduksjon av krampeterskelen, og myokloniske rykninger eller generaliserte anfall kan induseres. Disse symptomene inntreffer mer sannsynlig ved raske doseøkninger og hos pasienter med preeksisterende epilepsi. I slike tilfeller bør dosen reduseres og, dersom nødvendig, antikonvulsiv behandling initieres. Karbamazepin må unngås på grunn av muligheten for å hemme benmargsfunksjonen, og med andre antikonvulsive legemidler bør muligheten for en farmakokinetisk interaksjon vurderes. I sjeldne tilfeller kan pasienter som behandles med klozapin oppleve delirium.

Tardive dyskinesier har i svært sjeldne tilfeller blitt rapportert hos pasienter som tar klozapin og som har blitt behandlet med andre antipsykotiske legemidler. Pasienter som utviklet tardive dyskinesier under behandling med andre antipsykotika har blitt bedre med klozapin.

Hjertesykdommer

Takykardi og postural hypotensjon, med eller uten synkope, kan inntreffe, særlig de første ukene av behandlingen. Prevalensen og alvorlighetsgraden av hypotensjon påvirkes av titreringshastigheten og størrelsen på doseøkninger. Det har ved behandling med klozapin blitt rapportert, særlig i forbindelse med for rask doseøkning, tilfeller av sirkulatorisk kollaps som en følge av uttalt hypotensjon. Mulige alvorlige konsekvenser av dette er hjertestans eller respirasjonsstans.

Et mindretall av pasienter som er behandlet med klozapin får endringer i EKG som er like de som er sett for andre antipsykotika, inkludert senkning av S-T-segmentet og utflating eller inversjon av T-bølger, noe som normaliseres etter seponering av klozapin. Den kliniske signifikans av disse endringene er uklar. Slike forandringer har imidlertid blitt observert hos pasienter med myokarditt, og dette må tas i betraktning.

Isolerte tilfeller av hjerterytmier, perikarditt/perikardial effusjon og myokarditt er blitt rapportert, noen av tilfellene har vært fatale. Flertallet av tilfellene av myokarditt oppsto innenfor de første 2 månedene av behandlingen med klozapin. Kardiomyopati oppsto generelt senere i behandlingen.

Eosinofili har blitt rapportert sammen med noen tilfeller av myokarditt (ca. 14 %), og perikarditt/perikardial effusjon. Det er imidlertid ikke kjent om eosinofili er en pålitelig prediktor for karditt.

Tegn og symptomer på myokarditt eller kardiomyopati inkluderer vedvarende takykardi ved hvile, palpitasjoner, arytmier, brystsmerter og andre tegn eller symptomer på hjertesvikt (f.eks. uforklarlig tretthet, dyspné, takypné), eller symptomer som ligner på hjerteinfarkt. Andre symptomer som kan være til stede, i tillegg til de som er nevnt over, inkluderer influensalignende symptomer.

Plutselig, uforklarlig død er kjent å forekomme blant psykiatriske pasienter på konvensjonelle antipsykotiske legemidler, men også blant ubehandlede psykiatriske pasienter. Slike dødsfall har svært sjelden vært rapportert hos pasienter på klozapin.

Karsykdommer

Det er rapportert om sjeldne tilfeller av tromboembolisme.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Respirasjonshemming eller respirasjonsstans har forekommet svært sjelden, med eller uten sirkulatorisk kollaps (se avsnittene 4.4 og 4.5).

Gastrointestinale sykdommer

Forstoppelse og økt spyttsekresjon er veldig ofte observert. Kvalme og oppkast er ofte observert. Ileus kan forekomme i svært sjeldne tilfeller (se avsnitt 4.4). I sjeldne tilfeller kan behandling med klozapin knyttes

til dysfagi. Aspirasjon av mat kan forekomme hos pasienter med dysfagi eller som en konsekvens av akutt overdosering.

Sykdommer i lever og galleveier

Forbigående, asymptomatisk økning av leverenzymmer, og i sjeldne tilfeller hepatitt og kolestatisk gulsott, kan forekomme. Svært sjelden har fulminant hepatisk nekrose vært rapportert. Dersom gulsott utvikles skal klorzapin seponeres (se avsnitt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler). Akutt pankreatitt er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i nyre og urinveier

Isolerte tilfeller av akutt interstitiell nefritt er rapportert i sammenheng med klorzapin.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Priapisme er rapportert i svært sjeldne tilfeller.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Tilfeller av nevroleptisk malignt syndrom (NMS) er rapportert hos pasienter som enten er behandlet med kun klorzapin eller i kombinasjon med litium eller andre CNS-aktive substanser.

Akutte reaksjoner ved seponering er rapportert (se avsnitt 4.4).

Bivirkninger i tabellformat

Tabellen under (Tabell 4) oppsummerer bivirkningene akkumulert fra spontanrapporter og kliniske studier.

Tabell 4: Frekvens av bivirkninger oppstått under behandling – estimat ut fra spontanrapporter og rapporter fra kliniske studier

Bivirkninger deles inn etter frekvens, følgende frekvensinndeling er benyttet: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer Ikke kjent	Sepsis*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Leukopeni/reduisert antall WBC/nøytropeni, eosinofili, leukocytose Agranulocytose Anemi Trombocytopeni og trombocytomi
Forstyrrelser i immunsystemet Ikke kjent	Angioødem*, leukocytoklastisk vaskulitt*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
Endokrine sykdommer Ikke kjent	Pseudofeokromocytom*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Vanlige Sjeldne Svært sjeldne	Vektøkning Nedsatt glukosetoleranse og diabetes mellitus, overvekt* Ketoacidose, hyperosmolært koma, uttalt hyperglykemi, hypertriglyceridemi og hyperkolesterolemi
Psykiatriske lidelser Vanlige Mindre vanlige Sjeldne	Dysartri Dysfemi Rastløshet, agitasjon

<i>Nevrologiske sykdommer</i> Svært vanlige Vanlige Mindre vanlige Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Søvnighet/sedasjon, svimmelhet Hodepine, tremor, rigiditet, agitasjon, akatisi, ekstrapyramidale symptomer, anfall/kramper/myokloniske rykninger Malignt nevroleptisk syndrom Forvirring, delirium Tardive dyskinesier, tvangssymptomer Kolinergt syndrom* (etter brå seponering), EEG-endringer*, pleurotonus*, restless legs -syndrom*
<i>Øyesykdommer</i> Vanlige	Tåkesyn
<i>Hjertesykdommer</i> Svært vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Takykardi EKG-forandringer Sirkulatorisk kollaps, arytmier, myokarditt, perikarditt/perikardial effusjon Kardiomyopati, hjertestans Hjerteinfarkt*,**, myokarditt*,**, brystsmerte/angina pectoris*, atrieflimmer*, palpitasjoner*, mitralinsuffisiens i forbindelse med klopapin-relatert kardiomyopati*
<i>Karsykdommer</i> Vanlige Sjeldne Ikke kjent	Hypertensjon, postural hypotensjon, synkope Tromboembolisme Hypotensjon*, Venøs tromboembolisme
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Aspirasjon av mat, lungebetennelse og nedre luftveisinfeksjon som kan være fatal, søvnapné syndrom* Respirasjonshemming/respirasjonsstans Pleuraeffusjon*, nesetetthet
<i>Gastrointestinale sykdommer</i> Svært vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Obstipasjon, økt spyttsekresjon Kvalme, oppkast, anoreksi, munntørrehet Dysfagi Forstørrelse av parotis, intestinal obstruksjon/paralytisk ileus/fekal opphopning Megakolon*,**, tarminfarkt/-iskemi*,**, tarmnekrose*,**, tarmsår*,** og tarmperforasjon*,**, diaré*, mageubehag/halsbrann/dyspepsi*, kolitt*
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i> Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent	Forhøyede leverenzymmer Hepatitt, kolestatisk gulsott, pankreatitt Fulminant hepatisk nekrose Leversteatose*, levernekrose*, levertoksisitet*, leverfibrose*, levercirrhose*, leversykdom, inkludert leverbivirkninger som fører til livstruende konsekvenser som leverskade (hepatisk, kolestatisk og blandet), leversvikt som kan være fatal, og levertransplantasjon*
<i>Hud- og underhudsykdommer</i> Svært sjelden Ikke kjent	Hudreaksjoner Pigmenteringsforstyrrelser*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	

Ikke kjent	Rabdomyolyse*, muskelsvakhet*, muskelspasmer*, muskelsmerter*, systemisk lupus erythematosus*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Urininkontinens, urinretensjon
Svært sjeldne	Tubulointerstitiell nefritt
Ikke kjent	Nyresvikt*, nattevæting*
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	
Ikke kjent	Seponeringssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Svært sjeldne	Priapisme
Ikke kjent	Retrograd ejakulasjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Tretthet, feber, benign hypertermi, forstyrrelser i svette/temperaturreguleringen
Svært sjeldne	Plutselig uforklarlig død
Ikke kjent	Polyserositt*
Undersøkelser	
Sjeldne	Økt CK
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Mindre vanlige	Fall (assosiert med klorzapin-induserte anfall, somnolens, ortostatisk hypotensjon, motorisk og sensorisk ustabilitet)*

* Bivirkninger etter markedsføring utledet fra spontane kasusrapporter og kasus fra litteraturen.

** Disse bivirkningene var noen ganger fatale.

Det er rapportert om svært sjeldne tilfeller av ventrikulær takykardi og QT-forlengelse som kan være relatert til Torsades de Pointes, men det kan ikke trekkes noen konklusjon om årsaksforholdet til bruken av dette legemidlet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfeller av tilsiktet eller utilsiktet akutt overdose av klorzapin, der informasjon om utfallet er tilgjengelig, er mortaliteten pr i dag ca. 12 %. De fleste av dødsfallene var knyttet til hjertestans eller pneumoni forårsaket av aspirasjon, og ble observert etter inntak av doser på over 2000 mg. Det har vært noen rapporter om pasienter som har overlevd inntak av mer enn 10 000 mg. Hos noen få voksne individer, de fleste av disse hadde ikke vært eksponert for klorzapin tidligere, førte imidlertid doser helt ned til 400 mg til livstruende komatøse tilstander, og i ett tilfelle til død. Hos små barn har inntak av 50 til 200 mg klorzapin ført til kraftig sedasjon eller koma, men dødsfall er ikke rapportert.

Symptomer

Tretthet, døsighet, arefleksi, koma, forvirring, hallusinasjoner, agitasjon, delirium, ekstrapyramidale symptomer, hyperrefleksi, kramper, økt spyttsekresjon, mydriasis, tåkesyn, termolabilitet, hypotensjon, kollaps, takykardi, hjertearytmier, aspirasjonspneumoni, dyspné, respirasjonshemming eller -svikt.

Behandling

|
Det finnes ingen spesifikke antidoter mot klopabin.

Ventrikkeltømming og/eller administrering av aktivt kull innen 6 timer etter inntak av klopabin. Peritoneal dialyse og hemodialyse er sannsynligvis uten effekt. Symptomatisk behandling med kontinuerlig overvåking av hjerte, respirasjon, overvåking av elektrolytter og syre-basebalansen. Ved behandling av hypotensjon bør adrenalin unngås pga. mulig paradoksal adrenalin-effekt.

Nøye medisinsk overvåking er nødvendig i minst 5 dager på grunn av muligheten for senreaksjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika; Diazepiner, oksazepiner og tiazepiner
ATC-kode: N05A H02

Virkningsmekanisme

Klopabin er vist å være et antipsykotisk virkestoff som er forskjellig fra klassiske antipsykotika. I farmakologiske forsøk induserer ikke forbindelsen katalepsi eller inhiberer apomorfins- eller amfetamin-indusert stereotyp oppførsel. Den har kun lav dopaminreseptor-blokkerende aktivitet for D₁-, D₂-, D₃- og D₅-reseptorer, men viser høy potens på D₄-reseptoren.

Farmakodynamiske effekter

Klopabin har potent anti-alfa-adrenerg, antikolinerg, antihistaminerg effekt og en stimuleringshemmende effekt ("arousal reaction-inhibiting effect"). Den har også vist å ha antiserotoninerge egenskaper.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk gir klopabin en rask og uttalt sedasjon og viser antipsykotisk effekt hos schizofrene pasienter som har vært behandlingsresistente overfor andre legemidler. I slike tilfeller har klopabin vist effekt ved lindring av både positive og negative schizofreni-symptomer, hovedsakelig i korttidsstudier. I en åpen klinisk studie med 319 behandlingsresistente pasienter som ble behandlet i 12 måneder, ble en klinisk relevant forbedring observert hos 37 % av pasientene i løpet av den første behandlingsuken, og hos ytterligere 44 % mot slutten av de 12 månedene. Bedringen ble definert som ca. 20 % reduksjon fra utgangsnivå i "Brief Psychiatric Rating Scale Score". I tillegg er det beskrevet en forbedring av noen aspekter av kognitiv dysfunksjon.

Sammenlignet med klassiske antipsykotika fremkaller klopabin færre alvorlige ekstrapyramidale bivirkninger som akutt dystoni, parkinsonlignende bivirkninger og akatisi. Til forskjell fra klassiske antipsykotika ses lav eller ingen økning i prolaktinsekresjonen ved bruk av klopabin. Dette er grunnen til at bivirkninger som gynekomasti, amenoré, galaktoré og impotens unngås.

En potensiell alvorlig bivirkning forårsaket av behandling med klopabin er granulocytopeni og agranulocytose, som opptrer med en estimert hyppighet på henholdsvis 3 % og 0,7 %. På grunn av denne risikoen skal bruk av klopabin begrenses til behandlingsresistente pasienter eller hos pasienter med psykoser ved Parkinsons sykdom i tilfeller der annen standard behandling har sviktet (se avsnitt 4.1), og hvor regelmessige hematologiske kontroller kan gjennomføres (se avsnittene 4.4 og 4.8.).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absorpsjonen av oralt administrert klopabin er 90–95 %, verken hastigheten eller graden påvirkes av matinntak.

Klopabin har en moderat "first-pass"-metabolisme, slik at den absolutte biotilgjengeligheten er 50-60 %.

Distribusjon

Ved "steady-state" og administrering 2 ganger daglig, oppnås maks. plasmakonsentrasjon i gjennomsnitt etter 2,1 timer (variasjon: 0,4–4,2 timer), og distribusjonsvolumet er 1,6 l/kg. Klopabin bindes ca. 95 % til plasmaproteiner.

Biotransformasjon/metabolisme

Klozapin metaboliseres nesten fullstendig av CYP1A2 og CYP3A4, og i en viss grad av CYP2C19 og CYP2D6, før utskillelse. Av hovedmetabolittene er kun demetylmetabolitten funnet å være farmakologisk aktiv. Dens farmakologiske effekter ligner klozapin, men har betydelig svakere og mer kortvarig effekt.

Eliminasjon

Eliminasjonen er bifasisk, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid på 12 timer (variasjon: 6–26 timer). Etter enkeltdoser på 75 mg var gjennomsnittlig terminal halveringstid 7,9 timer. Den økte til 14,2 timer når ”steady-state” ble oppnådd etter daglig dosering på 75 mg i minst 7 døgn. Kun spormengder med uforandret klozapin gjenfinnes i urin og feces, ca. 50 % av administrert dose utskilles som metabolitter i urinen og ca. 30 % i feces.

Linearitet/ikke-linearitet

Doseøkning fra 37,5 mg til 75 mg og 150 mg administrert to ganger daglig førte under «steady-state» til lineær doseproporsjonal økning av arealet under plasmakonsentrasjon/tid-kurven (AUC), og av maksimal og minimal plasmakonsentrasjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier på preklinisk farmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale (for reproduksjonstoksikologi, se avsnitt 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Silika, kolloidal vannfri
Natriumlaurylsulfat
Povidon (K25)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister:
PVC/aluminium: 3 år.
PP/aluminium: 4 år.
HDPE-flasker: 3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i PVC / aluminium eller PP / aluminium blisterpakninger eller i HDPE-flasker med skrukork i PE, og lagt i en eske.

Pakningsstørrelser:

25 mg tabletter:

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

|
10 x 50 og 100 x 50 tabletter kun for sykehusbruk og dosedispensering på apotek.
Flasker (kun for sykehusbruk og dosedispensering i apotek): 250 og 500 tabletter

100 mg tabletter:

Bliester: 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 10 x 50 og 100 x 50 tabletter
10 x 50 og 100 x 50 tabletter kun for sykehusbruk og dosedispensering på apotek.
Flasker (kun for sykehusbruk og dosedispensering i apotek): 250 og 500 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 04-2477
100 mg: 04-2478

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02.12.2004
Dato for siste fornyelse: 01.10.2015

10. OPPDATERINGSDATO

11.06.2020