Clozapine Accord

Accord Healthcare AB

Tablett 100 mg

(ljusgula till gula, runda, odragerade tabletter cirka 10,0 mm, präglade på den ena sidan med ”FC” och ”3” på vardera sidan om brytskåran och släta på den andra sidan)

Neuroleptika

Aktiv substans:

Klozapin

ATC-kod:

N05AH02

Läkemedel från Accord Healthcare AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Clozapine Accord tablett 25 mg och 100 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-24.

Indikationer

Behandlingsresistent schizofreni

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

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

Psykos under behandling av Parkinsons sjukdom

Clozapine Accord är även avsett för psykotiska störningar som uppkommer under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Patienter som inte kan lämna blodprover regelbundet.
- Toxisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytos i anamnesen (med undantag för granulocytopeni/agranulocytos från tidigare kemoterapi).
- Klozapininducerad agranulocytos i anamnesen.
- Behandling med klozapin får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depotneuroleptika bör förhindras.
- Nedsatt benmärgsfunktion.
- Okontrollerad epilepsi.
- Alkohol och andra toxiskt utlösta psykoser, läkemedelsförgiftningar, komatösa tillstånd.
- Cirkulationskollaps och/eller CNS-depression av olika orsaker.
- Svåra njur- eller hjärtsjukdomar (t.ex. myokardit).
- Aktiv leversjukdom med illamående, anorexi eller gulsot; progressiv leversjukdom, leversvikt.
- Paralytisk ileus.

Dosering

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

Initiering av klozapinbehandling måste begränsas till patienter med ≥ 3 500/mm^3 (3,5x10^9/l) vita blodkroppar och totalantal neutrofila granulocyter ≥ 2 000/mm^3 (2,0x10^9/l) inom standardiserade normalvärden.

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

Byte från tidigare neuroleptikabehandling till klozapin
Klozapin i kombination med andra neuroleptika rekommenderas i allmänhet inte. När klozapinbehandling ska initieras hos en patient som får annan oral neuroleptikabehandling bör behandlingen med detta andra neuroleptikum avslutas genom att gradvis reducera dosen.

Följande doseringar rekommenderas:

Behandlingsresistenta schizofrenipatienter

Startdos
12,5 mg en eller två gånger första dagen, följt av 25 mg en eller två gånger andra dagen. Om detta tolereras väl kan dagsdosen ökas långsamt med 25 till 50 mg åt gången för att uppnå en dosnivå på 300 mg/dag inom 2 till 3 veckor. Dagsdosen kan vid behov därefter ökas med ytterligare 50 mg till 100 mg åt gången, en till två gånger per vecka, företrädesvis en gång per vecka.

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

Maximaldos
Ett fåtal patienter kan kräva högre doser för att uppnå full terapeutisk effekt. I dessa fall kan väl genomtänkta stegvisa dosökningar (inte överstigande 100 mg) upp till 900 mg/dag tillåtas. Dock bör hänsyn tas till den ökade risken för biverkningar (framförallt kramper) vid doser överstigande 450 mg/dag.

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

Avslutning av behandlingen
Vid planerat avslut av klozapinbehandlingen rekommenderas en gradvis reducering av dosen under 1 till 2 veckor. Om behandlingen måste avbrytas abrupt ska patienten observeras noggrant med avseende på reaktioner vid utsättande av läkemedlet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Återinsättande av behandling
Hos patienter som fått sin senaste dos för mer än 2 dagar sedan ska behandlingen återinsättas med 12,5 mg, som ges en eller två gånger första dagen. Om denna dos tolereras väl kan det vara möjligt att titrera dosen till terapeutisk nivå snabbare än som rekommenderas för initial behandling. Återtitrering ska dock ske med yttersta försiktighet hos patienter som fått andnings- eller hjärtstillestånd vid den initiala dostitreringen (se avsnitt Varningar och försiktighet), men hos vilka det lyckades att titrera till en terapeutisk dos.

Psykotiska störningar 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 enstaka dos på kvällen.

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

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

Dosökningar ska begränsas eller uppskjutas om ortostatisk hypotoni, kraftig sedering eller förvirring uppkommer. Blodtrycket ska kontrolleras under de första behandlingsveckorna.

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

Avslutning av behandlingen
En gradvis dosreduktion i steg om 12,5 mg under en period om minst en vecka (företrädesvis två), rekommenderas.

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

Särskilda populationer

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

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

Patienter 60 år och äldre
En mycket låg dos (12,5 mg givet den första dagen) rekommenderas vid initiering av behandling. Efterföljande dosökningar bör begränsas till 25 mg/dag.

Administreringssätt
Clozapine Accord administreras oralt.

Varningar och försiktighet

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

På grund av riskerna som associeras med klozapin ska dess användning begränsas till patienter för vilka behandling är indicerad enligt avsnitt Indikationer och:

- som initialt har normala leukocytvärden, (antal vita blodkroppar ≥ 3 500/mm^3 [3,5x10^9/l] och totalantalet neutrofila granulocyter ≥ 2 000/mm^3 [2,0x10^9/l])
- hos vilka kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter kan utföras varje vecka under de första 18 veckorna och därefter åtminstone var fjärde vecka så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med klozapin.

Innan behandling med klozapin initieras ska patienterna lämna blodprover (se ”agranulocytos”), anamnes tas och en vanlig läkarundersökning genomföras. Patienter med tidigare hjärtsjukdom eller onormala hjärtfynd vid läkarundersökning ska remitteras till specialist för ytterligare undersökningar som kan omfatta EKG och patienten ska bara behandlas om nyttan klart överväger riskerna (se avsnitt Kontraindikationer). Behandlande läkare ska överväga att ta ett EKG före behandling.

Säkerhetsåtgärderna som måste följas fullständigt av förskrivande läkare:

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

Behandlingen med Clozapine Accord måste avbrytas omedelbart om antalet vita blodkroppar är mindre än 3 000/mm^3 (3,0x10^9/l) eller totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än 1 500/mm^3 (1,5x10^9/l) vid något tillfälle under behandlingen. Patienter som har avbrutit behandling med Clozapine Accord av någon av dessa anledningar får inte på nytt exponeras för klozapin.

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

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

Patienter som har lågt antal vita blodkroppar på grund av benign etnisk neutropeni ska beaktas särskilt och klozapinbehandling får bara sättas in efter överenskommelse med hematolog.

Kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter

Kontroll av antalet vita blodkroppar och differentialräkning måste utföras inom 10 dagar innan behandling med klozapin initieras för att säkerställa att endast patienter med normalt antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter (antal vita blodkroppar ≥ 3 500/mm^3 [3,5x10^9/l] och totalantal neutrofila granulocyter ≥ 2000/mm^3 [2,0x10^9/l]), får klozapin. Efter att behandlingen påbörjats ska kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter utföras och kontrolleras varje vecka under de första 18 veckorna och därefter minst var fjärde vecka.

Kontrollen ska fortsätta så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter att behandling med klozapin avslutats eller tills hematologisk återhämtning har skett (se ”Lågt antal vita blodkroppar/totalantalet neutrofila granulocyter” nedan). Vid varje besök ska patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon infektion, feber, halsont eller andra influensaliknande symtom uppstår. Vita blodkroppar och differentialräkning måste kontrolleras omedelbart om tecken eller symtom på infektion uppkommer.

Lågt antal vita blodkroppar/totalantal neutrofila granulocyter

Om antalet vita blodkroppar under behandling med klozapin sjunker till värden mellan 3 000/mm^3 (3,0x10^9/l) och 3 500/mm^3 (3,5x10^9/l) eller totalantalet neutrofila granulocyter sjunker till mellan 1 500/mm^3 (1,5x10^9/l) och 2 000/mm^3 (2,0x10^9/l), måste hematologisk utredning utföras minst två gånger per vecka tills patientens vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter stabiliserats inom intervallet 3 000-3 500/mm^3 (3,0-3,5x10^9/l) respektive 1 500-2 000/mm^3 (1,5-2,0x10^9/l) eller högre.

Behandlingen med Clozapine Accord ska omedelbart avbrytas om antalet vita blodkroppar är mindre än 3 000/mm^3 (3,0x10^9/l) eller totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än 1 500/mm^3 (1,5x10^9/l) under behandling med klozapin. Vita blodkroppar och differentialräkning för kontrolleras dagligen därefter och patienterna ska observeras noggrant för eventuella influensaliknande symtom eller andra symtom som tyder på infektion.

För att bekräfta hematologiska värden bör två blodstatus under två på varandra följande dagar tas. Behandling med klozapin ska dock avbrytas efter den första blodstatusen.

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

Tabell 1

Blodstatus		**Åtgärd**
Vita/mm^3 (/l)	Totalantalet neutrofila/mm^3 (/l)	
≥ 3500 (≥ $3,5x10^9$)	≥ 2 000 (≥ $2,0x10^9$)	Behandlingen med klozapin kan fortsätta
Mellan 3 000 och 3 500 (≥ $3,0x10^9$ och ≤ $3,5x10^9$)	Mellan 1 500 och 2 000 (≥ $1,5x10^9$ och ≤ $2,0x10^9$)	Behandlingen med klozapin kan fortsätta, blodprov två gånger per vecka tills antalet stabiliserats eller ökar
< 3 000 (< $3,0x10^9$)	< 1 500 (< $1,5x10^9$)	Behandlingen med klozapin ska omedelbart avbrytas, blodprov dagligen tills avvikelsen försvunnit, kontrollera patienten med avseende på infektion. Patienten får inte på nytt exponeras för klozapin

Om klozapin har satts ut och antalet vita blodkroppar fortsätter sjunka under 2 000 mm^3 ($2,0x10^9$/l) eller totalantalet neutrofila granulocyter sjunker under 1 000 mm^3 ($1,0x10^9$/l) måste behandling av detta tillstånd ske av en erfaren hematolog.

Behandlingsavbrott av hematologiska skäl

Patienter hos vilka behandlingen med Clozapine Accord avbrutits på grund av lågt antal vita blodkroppar eller lågt totalantal neutrofila granulocyter (se ovan) får inte på nytt exponeras för klozapin.

Förskrivande läkare bör registrera patienternas samtliga blodprovsresultat och vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienten av misstag utsätts för läkemedlet i framtiden.

Behandlingsavbrott av andra skäl

Patienter som har stått på klozapin i mer än 18 veckor och med behandlingsavbrott i mer än 3 dagar men mindre än 4 veckor bör kontrolleras varje vecka avseende antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter i ytterligare 6 veckor. Om inga hematologiska avvikelser observeras kan man återgå till kontroller med intervall som inte överstiger 4 veckor. Om avbrottet har varat 4 veckor eller längre är kontroller varje vecka under de följande 18 veckorna nödvändiga och dosen bör åter titreras (se avsnitt Dosering).

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel innehåller laktos.

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

Eosinofili

I händelse av **eosinofili** rekommenderas att behandlingen med klozapin avbryts om eosinofilvärdet stiger till över 3 000/mm^3 (3,0x10^9/l). Behandlingen får återinsättas endast om eosinofilvärdet sjunker till under 1 000/mm^3 (1,0x10^9/l).

Trombocytopeni

I händelse av **trombocytopeni** rekommenderas att behandlingen med klozapin avbryts om trombocytvärdet sjunker till under 50 000/mm^3 (50x10^9/l).

Kardiovaskulära sjukdomar

Ortostatisk hypotoni, med eller utan synkope, kan uppkomma under behandling med klozapin. I sällsynta fall kan kollapsen vara djup och åtföljas av hjärt- och andningsstillestånd. Sådana händelser är vanligare vid samtidigt intag av bensodiazepiner eller andra psykofarmaka (se avsnitt Interaktioner) och under den initiala dostitreringen i samband med snabb dosökning. I mycket sällsynta fall kan de också uppkomma redan efter första dosen. Därför krävs noggrann övervakning då patienterna påbörjar behandling med klozapin. Blodtryckskontroll i både stående och liggande krävs under de första behandlingsveckorna hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Vid analys av säkerhetsdatabasen fann man att användning av klozapin kan vara förenad med en ökad risk för **myokardit**, särskilt, men inte begränsat till, de första två behandlingsmånaderna. Vissa av dessa fall har varit fatala. **Perikardit/perikardiell utgjutning** och **kardiomyopati** har också rapporterats i samband med användning av klozapin. Även dessa inkluderar dödsfall.

Myokardit eller kardiomyopati ska misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de första 2 månaderna och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken på hjärtsvikt (t.ex. oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symtom som liknar hjärtinfarkt. Andra symtom som kan uppträda, förutom de nämnda, är influensaliknande symtom. Vid misstanke på myokardit eller kardiomyopati ska behandlingen med klozapin omedelbart avbrytas och patienten genast remitteras till kardiolog.

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

Patienter med klozapininducerad myokardit får inte på nytt exponeras för klozapin.

Myokardinfarkt

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

QT-intervallförlängning

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

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

Cerebrovaskulära biverkningar

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

Risk för tromboembolism

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

Kramper

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

Antikolinerga effekter

Klozapin har en antikolinerg effekt som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid **prostataförstoring** och **trångkammarvinkelglaukom** krävs noggrann övervakning. Klozapin har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, associerats med varierande grad av **nedsatt tarmperistaltik**, från **förstoppning** till **tarmobstruktion**, **fekal klumpbildning**, **paralytisk ileus, megakolon och intestinalt infarkt/ischemi** (se avsnitt Biverkningar). I sällsynta fall har dessa haft dödlig utgång. Särskild försiktighet krävs hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan orsaka förstoppning (speciellt sådana med antikolinerga egenskaper som vissa neuroleptika, antidepressiva och medel vid parkinsonism), patienter som tidigare haft sjukdom i kolon eller som har genomgått operation i nedre delen av buken, eftersom dessa tillstånd kan förvärra situationen. Det är av yttersta vikt att förstoppning uppmärksammas och behandlas aktivt.

Feber

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

Fall

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

Metabola förändringar

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

Hyperglykemi

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

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

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

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

Särskilda populationer

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

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

Ortostatisk hypotoni kan uppkomma vid klozapinbehandling och fall av takykardi, som kan vara ihållande, har rapporterats. Patienter 60 år och äldre, särskilt de som har nedsatt kardiovaskulär funktion, kan vara mer känsliga för dessa effekter.

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

Ökad dödlighet hos äldre med demens:
Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med neuroleptika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till den ökade risken.
Clozapine Accord är inte godkänt för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Interaktioner

Kontraindikationer vid samtidig användning
Substanser som är kända för att ha en omfattande potential att hämma benmärgsfunktion får inte användas samtidigt med Clozapine Accord (se avsnitt Kontraindikationer).

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

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

Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering
Klozapin förstärka de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, såsom narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet rekommenderas då behandling med klozapin initieras hos patienter som får bensodiazepin eller andra psykofarmaka. Dessa patienter kan ha en ökad risk för cirkulationskollaps, som i sällsynta fall kan vara djup, och leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd. Det är inte klarlagt om hjärt- eller andningskollaps kan förebyggas genom dosjustering.

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

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

Samtidig administrering av substanser som är kända för att hämma cytokrom P450-isoenzymernas aktivitet kan öka nivåerna av klozapin och dosen av klozapin kan behöva reduceras för att förhindra biverkningar. Detta är viktigt främst för CYP 1A2-hämmare såsom koffein (se nedan), perazin och den selektiva serotoninåterupptagshämmaren fluvoxamin. Vissa av de andra selektiva serotoninåterupptagshämmarna som fluoxetin, paroxetin och i mindre utsträckning sertralin är CYP 2D6-hämmare och därmed är interaktioner med klozapin mindre sannolika. På liknande sätt är farmakokinetiska interaktioner med CYP3 A4-hämmare såsom azol-antimykotika, cimetidin, erytromycin och proteashämmare också mindre sannolika, även om vissa har rapporterats. Hormonella preventivmedel (inklusive kombinationer av östrogen och progesteron eller enbart progesteron) är hämmare av CYP 1A2, CYP 3A4 och CYP2C19. Initiering eller utsättning av hormonella preventivmedel kan därför kräva individuell dosjustering av klozapin. Eftersom plasmakoncentrationen av klozapin ökar vid koffeinintag och minskar med nästan 50 % efter en koffeinfri period på 5 dagar, kan ändring av klozapindosen vara nödvändig vid ändring av kaffevanorna. Vid plötsligt rökavbrott kan plasmakoncentrationen av klozapin stiga och leda till ökade biverkningar.
Fall av interaktion mellan citalopram och klozapin har rapporterats, vilket kan öka risken för biverkningar associerade till klozapin. Bakgrunden till denna interaktion är inte helt klarlagd.

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

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

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

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

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

Hänvisning till de läkemedelsinteraktionerna som anses vara de viktigaste med klozapin finns i Tabell 2 nedan. Listan är inte fullständig.

Tabell 2: Hänvisning till de vanligaste läkemedelsinteraktionerna med klozapin

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva läkemedel (t.ex. karbamazepin, kloramfenikol, sulfonamider (t.ex. trimetoprim/sulfametoxazol), pyrazolonanalgetika (t.ex. fenylbutazon), penicillamin, cytotoxiska medel och långverkande depotinjektioner med neuroleptika	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmärgsdepression	Klozapin **får inte användas** samtidigt med andra medel som har en välkänd förmåga att hämma benmärgsfunktion (se avsnitt Kontraindikationer)
Bensodiazepiner	Samtidig användning kan öka risken för cirkulationskollaps, vilket kan leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd	Även om förekomsten är sällsynt, rekommenderas försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i början av kombinationsbehandlingen eller när klozapin läggs till en etablerad bensodiazepinbehandling.
Antikolinergika		

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
	Klozapin 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 kontrollera hypersalivering
Blodtryckssänkande läkemedel	Klozapin kan potentiera den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av dess sympatomimetiska antagonistiska effekt	Försiktighet rekommenderas om klozapin används samtidigt med blodtryckssänkande medel. Patienter ska informeras om risken för hypotoni, i synnerhet under den initiala dostitreringen.
Alkohol, MAO-hämmare, CNS-depressiva medel, inklusive narkotiska preparat och bensodiazepiner	Förstärkta centrala effekter. Additiv CNS-depression och störningar av kognitiva och motoriska funktioner vid användning i kombination med dessa substanser	Försiktighet rekommenderas om klozapin används samtidigt som andra CNS-aktiva medel. Informera patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och att de inte bör framföra fordon eller använda maskiner.
Substanser med hög grad av proteinbindning (t.ex. warfarin och digoxin)	Klozapin kan leda till en ökad plasmakoncentration av dessa på grund av förskjutning från plasmaproteiner	Patienter ska kontrolleras med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa substanser, och den proteinbundna substansen ska dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till klozapinbehandling kan leda till en minskning av klozapins plasmakoncentration.	Om fenytoin måste användas ska patienten kontrolleras noggrant med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symtom
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)	Var uppmärksam på tecken och symtom på NMS
CYP1A2-inducerare (t.ex. omeprazol)	Samtidig användning kan minska klozapinnivåer.	Risk för nedsatt effekt av klozapin bör beaktas.
CYP1A2-hämmande substanser, t.ex. fluvoxamin, koffein, ciprofloxacin, perazin eller hormonella preventivmedel (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig användning kan öka klozapinnivåer.	Risk för ökade biverkningar. Försiktighet krävs också vid utsättning av samtidig behandling med CYP1A2- eller CYP3A4-hämmande läkemedel, då detta kan resultera i minskade klozapinnivåer. Effekten av CYP2C19-hämning kan vara minimal.

Graviditet

Det finns begränsade kliniska data rörande gravida kvinnor som behandlats med klozapin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vid graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning, eller postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

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

Amning

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

Fertilitet

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

Fertila kvinnor
Byte från andra neuroleptika till klozapin kan resultera i en återgång till normala menstruationer. Fertila kvinnor måste således använda lämpliga preventivmedel.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Biverkningsprofilen är till övervägande del förutsägbar från dess farmakologiska egenskaper. Ett viktigt undantag är dess benägenhet att orsaka agranulocytos (se avsnitt Varningar och försiktighet). På grund av denna risk är användningen begränsad till terapiresistent schizofreni och psykotiska störningar som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats . Kontroller av blodet utgör en viktig del i vården av patienter som får klozapin, men läkaren bör också känna till andra sällsynta men allvarliga biverkningar för att förhindra morbiditet och mortalitet. Vissa av dessa kan endast diagnostiseras i tidigt stadium efter noggrann observation och intervju av patienten.

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

Data från kliniska studier visade att en varierande andel av de klozapinbehandlade patienterna avbröt behandlingen (från 7,1 % till 15,6 %) till följd av en biverkning, som bara inkluderar dem som rimligtvis kan vara kopplade till klozapin. De vanligaste biverkningarna som ansågs vara orsak till behandlingsavbrott var leukopeni, somnolens, yrsel (exklusive vertigo) och psykotiska störningar.

Blodet och lymfsystemet

Utveckling av granulocytopeni och agranulocytos är en risk som föreligger vid behandling med klozapin. Agranulocytos är vanligtvis reversibel vid utsättning men kan orsaka sepsis och kan vara fatal. Eftersom omedelbart behandlingsavbrott är nödvändigt för att förhindra utveckling av livshotande agranulocytos är kontroll av antalet vita blodkroppar obligatorisk (se avsnitt Varningar och försiktighet). I tabell 3 nedan sammanfattas den uppskattade incidensen av agranulocytos för varje behandlingsperiod med klozapin.

Tabell 3: Uppskattad incidens av agranulocytos[1]

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

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

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

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

Metabolism och nutrition

Nedsatt glukostolerans och/eller utveckling eller försämring av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med klozapin. Allvarlig hyperglykemi, som ibland har gett upphov till ketoacidos/hyperosmolär koma, har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som får behandling med klozapin och som inte tidigare har haft hyperglykemi. Glukosnivåerna normaliserades hos de flesta patienter efter behandlingen med klozapin satts ut och i några fall återkom hyperglykemin när behandlingen sattes in igen. Även om de flesta patienter hade riskfaktorer för icke-insulinberoende diabetes mellitus, har även hyperglykemi dokumenterats för patienter utan kända riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga biverkningar är dåsighet/sedering och yrsel.

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

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

Hjärtat

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

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

Enstaka fall av hjärtarytmi, perikardit/perikardiell utgjutning och myokardit har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Den övervägande delen av myokarditfallen inträffade under de 2 första behandlingsmånaderna. Kardiomyopati uppträdde i allmänhet senare under behandlingen.

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

Symtomen på myokardit eller kardiomyopati omfattar ihållande takykardi i vila, hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken på hjärtsvikt (t.ex. oförklarlig trötthet, dyspné, takypné), eller symtom som efterliknar myokardinfarkt. Andra symtom som kan förekomma förutom ovan angivna är influensaliknande symtom.

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

Blodkärl

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

Andningsvägar

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

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

Njurar och urinvägar

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel
Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

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

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell över biverkningar:
I tabellen nedan (Tabell 4) sammanfattas de ackumulerade biverkningarna som har rapporterats spontant eller i de kliniska studierna.

Tabell 4: Frekvens av behandlingsuppkomna biverkningar, uppskattad från spontanrapporter och kliniska studierapporter

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/ 1000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Infektioner och infestationer	
Ingen känd frekvens	Sepsis*
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Leukopeni/minskat antal vita blodkroppar/neutropeni, eosinofili, leukocytos
Mindre vanliga	Agranulocytos
Sällsynta	Anemi
Mycket sällsynta	Trombocytopeni, trombocytemi
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Angioödem*, leukocytoklastisk vaskulit*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens	Pseudofeokromcytom*
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktökning
Sällsynta	Diabetes mellitus, nedsatt glukostolerans, fetma*
Mycket sällsynta	Hyperosmolär koma, ketoacidos, allvarlig hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Dysartri
Mindre vanliga	Stamning
Sällsynta	Agitation, rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Dåsighet/sedering, yrsel
Vanliga	

Infektioner och infestationer	
	Kramper/konvulsioner/myokloniska ryck, extrapyramidal symtom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk
Mindre vanliga	Neuroleptiskt malignt syndrom
Sällsynta	Förvirring, delirium
Mycket sällsynta	Tardiv dyskinesi, symtom på tvångssyndrom
Ingen känd frekvens	Kolinergt syndrom (efter abrupt utsättning)*, EEG-för ändringar*, pleurototonus*, restless legs syndrom*
Ögon	
Vanliga	Dimsyn
Hjärtat	
Mycket vanliga	Takykardi
Vanliga	EKG-förändringar
Sällsynta	Cirkulatorisk kollaps, arytmi, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning
Mycket sällsynta	Kardiomyopati, hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens	Myokardinfarkt**, myokardit**, bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klozapinrelaterad kardiomyopati*
Blodkärl	
Vanliga	Synkope, postural hypotoni, hypertoni
Sällsynta	Tromboembolism
Ingen känd frekvens	Hypotoni*, venös tromboembolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Sällsynta	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektion, vilka kan vara dödliga, sömnapnésyndrom*
Mycket sällsynta	Andningsdepression/andningsstillestånd
Ingen känd frekvens	Pleural effusion*, nästäppa*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Förstoppning, hypersalivering
Vanliga	Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet
Sällsynta	Dysfagi
Mycket sällsynta	Tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal klumpbildning, förstoring av öronspottkörteln
Ingen känd frekvens	Megacolon**, tarminfarkt/ischemi**, intestinal nekros **, tarmsår** och tarmperforering**, diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda leverenzymer
Sällsynta	Pankreatit, hepatit, kolestatisk gulsot
Mycket sällsynta	Fulminant levernekros

Infektioner och infestationer	
Ingen känd frekvens	Leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive leverhändelser som leder till livshotande konsekvenser såsom leverskada (hepatisk, kolestatisk och blandad), leversikt som kan vara dödlig och levertransplantation*.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta	Hudreaktioner
Ingen känd frekvens	Pigmentstörning*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Rabdomyolys*, muskelsvaghet*, muskelkramper*, muskelsmärta*, systemisk lupus erythematosus*
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Urinretention, urinkontinens
Mycket sällsynta	Tubulointerstitiell nefrit
Ingen känd frekvens	Njursvikt*, Nattlig enures*
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	
Ingen känd frekvens	Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt Graviditet)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mycket sällsynta	Priapism
Ingen känd frekvens	Retrograd ejakulation*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Benign hypertermi, störningar i svettnings-/temperaturregleringen, feber, trötthet
Mycket sällsynta	Plötslig, oförklarlig död
Ingen känd frekvens	Polyserosit*
Undersökningar	
Sällsynta	Ökning av CPK
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Mindre vanliga	Fall (förknippat med klozapininducerat anfall, somnolens, postural hypotoni, motorisk och sensorisk instabilitet)*

* Biverkningar hämtade från erfarenhet efter godkännande för försäljning via spontanta fallrapporter och litteraturfall.
** Dessa biverkningar var ibland dödliga

Mycket sällsynta händelser av ventrikulär takykardi med QT-förlängning som kan ha samband med torsades de pointes har observerats men det finns inget bindande orsakssamband med användningen av detta läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

I de fall av överdosering, avsiktlig eller oavsiktlig, för vilka information om utgången föreligger, är mortalitet en omkring 12 %. De flesta dödsfallen är associerade med hjärtsvikt eller pneumoni till följd av aspiration och förekom vid doser över 2 000 mg. Det finns rapporter om patienter som tillfrisknat efter överdoser på mer än 10 000 mg. Intag av doser så låga som 400 mg har dock hos några få vuxna individer, framförallt de som inte tidigare har exponerats för klozapin, lett till livshotande komatösa tillstånd och i ett fall till döden. Hos små barn ledde intag av en dos på 50 till 200 mg till kraftig sedering eller koma utan att vara dödlig.

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

Behandling
Det finns inga specifika antidoter mot klozapin.

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism
Klozapin är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika.

I farmakologiska djurstudier har substansen inte framkallat katalepsi eller hämmat apomorfin- eller amfetamininducerat stereotypt beteende. Det har endast en svag dopaminreceptorblockerande effekt på receptorerna D_1, D_2, D_3, och D_5, men visar hög potens för D_4-receptorn.

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

Klinisk effekt och säkerhet
Klozapin ger en snabb och påtaglig sedering och en antipsykotisk effekt hos terapiresistenta schizofrenipatienter. Klozapin har visat sig ha effekt både på positiva och negativa schizofrena symtom hos dessa patienter, huvudsakligen i korttidsstudier. I en öppen klinisk studie med 319 terapiresistenta

patienter behandlade under 12 månader visade 37 % av patienterna en kliniskt relevant förbättring under den första behandlingsveckan och ytterligare 44 % vid slutet av de 12 månaderna. Förbättringen definierades som reduktion av ”Brief Psychiatric rating Scale Score” på cirka 20 % från utgångsvärdet. Dessutom har förbättring av vissa aspekter av kognitiv dysfunktion beskrivits.

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

Potentiellt allvarliga biverkningar av klozapinbehandling är granulocytopeni och agranulocytos som uppkommer med en uppskattad frekvens på 3 % respektive 0,7 %. Med tanke på detta ska användningen av klozapin begränsas till patienter som är terapiresistenta eller patienter med psykos vid Parkinsons sjukdom när andra behandlingar har misslyckats (se avsnitt Indikationer) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se avsnitt Varningar och försiktighet samt 4.8).

Farmakokinetik

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

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

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

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

Eliminering
Elimineringen är bifasisk med en terminal halveringstid på i genomsnitt 12 timmar (intervall: 6-26 timmar). Efter enstaka doser på 75 mg var den terminala halveringstiden i genomsnitt 7,9 timmar. Efter administrering av doser på 75 mg i minst 7 dagar uppnåddes steady state och den terminala halveringstid en ökade till 14,2 timmar.
Endast spårmängder av oförändrat läkemedel återfinns i urin och feces. Cirka 50 % av den administrerade dosen utsöndras som metaboliter i urinen och 30 % i feces.

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

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
25 mg: En tablett innehåller 25 mg klozapin.
100 mg: En tablett innehåller 100 mg klozapin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

Förteckning över hjälpämnen: Laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon K30, kiseldioxid, kolloidal vattenfri, magnesiumstearat, talk

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

25 mg: Ljusgula till gula, runda, odragerade tabletter, cirka 6,0 mm i diameter, präglade på den ena sidan med ”FC” och “1” på vardera sidan om brytskåran och släta på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg: Ljusgula till gula, runda, odragerade tabletter cirka 10,0 mm, präglade på den ena sidan med ”FC” och ”3” på vardera sidan om brytskåran och släta på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Tablett 25 mg ljusgula till gula, runda, odragerade tabletter cirka 6,0 mm i diameter, präglade på den ena sidan med ”FC” och ”1” på vardera sidan om brytskåran och släta på den andra sidan
100 tablett(er) blister, 119:05, F
Tablett 100 mg ljusgula till gula, runda, odragerade tabletter cirka 10,0 mm, präglade på den ena sidan med ”FC” och ”3” på vardera sidan om brytskåran och släta på den andra sidan

100 tablett(er) blister, 234:99, F