

Leponex[®]

R EF

BGP Products

Tablett 100 mg

(10 mm, runda, gula, plana med fasad kant, märkta ZA med djup mittskåra på en sida och CLOZ på motsatt sida.)

Neuroleptikum

Aktiv substans:

Klozapin

ATC-kod:

N05AH02

Läkemedel från BGP Products omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Leponex[®] tablett 25 mg och 100 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-08-22.

Indikationer

Terapieresistent schizofreni

Behandling av terapiresistenta schizofrenipatienter och schizofrenipatienter som får allvarliga, icke behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra neuroleptika, inklusive atypiska neuroleptika.

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

Psykos under behandling av Parkinsons sjukdom

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

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt innehåll.
- Patienter som inte kan genomgå regelbundna blodbildskontroller.
- Toxisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytos i anamnesen (med undantag av granulocytopeni/agranulocytos från tidigare kemoterapi).
- LeponeX-framkallad agranulocytos i anamnesen.
- Behandling med LeponeX får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depåneuroleptika avrådes.
- Försämrad benmärgsfunktion.
- Okontrollerad epilepsi.
- Alkohol- och toxiskt utlösta psykoser, läkemedelsförgiftningar, komatösa tillstånd.
- Cirkulationskollaps och/eller CNS-depression av olika orsaker.

- Allvarlig njur- eller hjärtsjukdom (t ex myokardit).
- Aktiv leversjukdom med illamående, anorexi eller gulsot; progredierande leversjukdom, leversvikt.
- Paralytisk ileus.

Dosering

Dosering

Doseringen skall anpassas individuellt. Lägsta effektiva dos skall användas.

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

Initiering av Leponex-behandling skall begränsas till patienter med $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) vita blodkroppar och ett totalantal på neutrofila granulocyter $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$), inom standardiserade normalvärden.

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

Byte från tidigare neuroleptikabehandling till Leponex

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

Följande dosering rekommenderas:

Terapieresistenta schizofrenipatienter

Initialdos

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

Terapeutiskt dosintervall

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

Maximaldos

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

Underhållsdos

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

Avslutning av behandlingen

I fall där behandlingen planeras avslutas, rekommenderas en gradvis reducering av dosen under 1 till 2 veckor. Om

behandlingen måste avbrytas abrupt skall patienten noggrant observeras med avseende på reaktioner vid utsättande av läkemedlet, se avsnitt varningar och försiktighet.

Återinsättande av behandling

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

Psykotiska besvär som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats

Startdos

Startdosen får inte överstiga 12,5 mg/dag och bör ges på kvällen. Efterföljande dosökningar skall göras med 12,5 mg åt gången med högst två dosökningar per vecka upp till maximalt 50 mg, vilket är den dos som skall uppnås först i slutet av andra veckan. Den totala dagsdosen ges med fördel som en enstaka dos på kvällen.

Terapeutiskt dosintervall

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

Maximaldos

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

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

Underhållsdos

När fullständig remission av de psykotiska symptomen varat i minst 2 veckor är det möjligt att öka medicineringen för Parkinsons sjukdom om så erfordras, grundat på motorisk status. Om detta medför att de psykotiska symptomen återkommer kan Leponex-dosen ökas med 12,5 mg per vecka upp till maximalt 100 mg per dag, givet som en eller två doser (se ovan).

Avslutning av behandlingen

En gradvis dosreduktion i steg om 12,5 mg under en tid på minst en vecka (företrädesvis två), rekommenderas.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart om neutropeni eller agranulocytos, som beskrivs i avsnitt varningar och försiktighet, uppkommer. I en sådan situation är noggrann psykiatrisk övervakning av patienten viktig eftersom symptomen kan återkomma snabbt.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Leponex bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion tillsammans med regelbunden övervakning av leverfunktionstester (se avsnitt varningar och försiktighet).

Pediatrik population

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

Patienter 60 år och äldre

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

Administreringsätt

Leponex administreras oralt.

Varningar och försiktighet

Agranulocytos

Leponex kan orsaka agranulocytos. Incidensen och risken för dödligt förlopp av agranulocytos har avtagit markant sedan kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter infördes. Följande försiktighetsåtgärder är därför obligatoriska och skall följas i enlighet med de officiella rekommendationerna.

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

- som initialt har normala leukocytvärden, [antal vita blodkroppar $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) och totalantalet på neutrofila granulocyter $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)], och
- 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 Leponex.

Innan klozapinbehandlingen insättes skall patienten genomgå blodbildskontroll (se "agranulocytos") samt anamnes upptas och en vanlig läkarundersökning genomförs. Patienter med tidigare hjärtsjukdom eller onormala hjärtfynd vid kroppsundersökning skall remitteras till specialist för ytterligare undersökning som skulle kunna omfatta EKG och patienten skall behandlas endast om nyttan klart överväger riskerna (se avsnitt kontraindikationer). Innan behandling inleds skall behandlande läkare överväga att utföra EKG.

Säkerhetsåtgärderna som måste följas fullständigt av förskrivande läkare:

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

Behandlingen måste omedelbart avbrytas om antingen antalet vita blodkroppar är mindre än $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) eller totalvärdet

på neutrofila granulocyter är mindre än $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$), vid något tillfälle under behandlingen. För patienter där behandlingen avbrutits av någon av dessa anledningar får inte på nytt exponeras för Laponex.

Vid varje besök måste patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon form av infektion utbryter. Särskilt skall man vara uppmärksam på influensaliknande symptom som feber eller halsont och andra tecken på infektion, som kan tyda på neutropeni. Information skall ges till patienter och vårdgivare om att blodkontroll genast skall göras vid sådana symptom. Förskrivande läkare rekommenderas föra in patienternas blodvärden i journalen och att vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienterna av misstag åter utsätts för läkemedlet.

Patienter som tidigare haft primär benmärgssjukdom kan behandlas endast om nyttan uppväger riskerna. Dessa patienter skall noggrant undersökas av hematolog innan behandling med Laponex startas.

Patienter som har lågt antal vita blodkroppar på grund av benign etnisk neutropeni, skall ägnas speciell uppmärksamhet. Laponex-behandling hos denna grupp bör starta först efter överenskommelse med hematolog.

Kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter

Kontroll av antalet vita blodkroppar och differentialräkning måste utföras inom 10 dagar före behandling med Laponex, för att

säkerställa att endast patienter med normalt antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter [antal vita blodkroppar $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) och totalantalet neutrofila granulocyter $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)], får Leponex. Efter behandlingens insättande skall 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 skall fortsätta så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med Leponex eller tills hematologisk återhämtning har inträtt (se nedan Lågt antal vita blodkroppar/totalantalet neutrofila granulocyter). Vid varje besök skall patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon infektion, feber, halsont eller andra influensaliknande symptom utbryter. Blodkontroll (antal vita blodkroppar och differentialräkning) måste utföras omedelbart om några tecken eller symptom på infektion uppkommer.

Lågt antal vita blodkroppar/totalantalet på neutrofila granulocyter

Om antalet vita blodkroppar sjunker till värden mellan $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) och $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) eller totalantalet neutrofila granulocyter sjunker till mellan $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) och $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$), måste hematologisk utredning göras minst två gånger per vecka tills patientens värde på vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter stabiliserats inom intervallet $3000\text{-}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{-}3,5 \times 10^9/\text{l}$) respektive $1500\text{-}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{-}2,0 \times 10^9/\text{l}$) eller högre.

Leponex-behandlingen skall omedelbart avbrytas om antalet vita blodkroppar är mindre än $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) under

behandlingen eller totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$). Blodbildskontroll skall därefter göras dagligen och patienterna skall noga observeras så att eventuella influensaliknande symptom eller andra symptom, som tyder på infektion, upptäcks. För att säkerställa blodvärdena rekommenderas att utföra två blodkroppsräkningar under två på varandra följande dagar. Leponex-behandlingen skall dock avbrytas efter den första blodkroppsräkningen. Efter Leponex-behandlingen avbrutits krävs hematologisk utredning tills blodkroppsvärdena återgått till de normala.

Tabell 1

Antal blodkroppar		Åtgärd
Vita/ mm^3 (/l)	Abs neutrofiler/ mm^3 (/l)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Behandlingen kan fortsätta
Mellan 3000 och 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ och $\leq 3,5 \times 10^9$)	Mellan 1500 och 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ och $\leq 2,0 \times 10^9$)	Behandlingen kan fortsätta. Kontrollera blodvärdena två gånger per vecka tills de stabiliserats eller ökar
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Behandlingen skall omedelbart avbrytas. Kontrollera blodvärdena dagligen tills de är normala, övervaka patienten med avseende på

		infektion. Patienten får ej på nytt exponeras för klozapin
--	--	--

Om Leponex har utsatts och antalet vita blodkroppar fortsätter sjunka under 2000 mm³ (2,0x10⁹/l) eller absolutvärdet på neutrofila granulocyter sjunker under 1000 mm³ (1,0x10⁹/l) skall en erfaren hematolog involveras i behandlingen.

Terapiavbrott av hematologiska skäl

Patienter hos vilka behandlingen med Leponex avbrutits på grund av lågt antal vita blodkroppar eller lågt totalantal neutrofila granulocyter (se ovan) får inte på nytt exponeras för Leponex. Förskrivande läkare rekommenderas att införa patienternas blodvärden i journalen och att vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienterna av misstag åter utsätts för läkemedlet.

Terapiavbrott av andra skäl

Patienter som har intagit Leponex i mer än 18 veckor och som gjort ett uppehåll på mer än 3 dagar men mindre än 4 veckor, bör kontrolleras varje vecka på antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter i ytterligare 6 veckor. Om inga onormala värden observeras kan man återgå till kontroller med som längst 4 veckors intervall. Om avbrottet har varat 4 veckor eller längre är kontroller varje vecka under de följande 18 veckorna nödvändigt och dosen bör åter titreras (se avsnitt dosering).

Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med sällsynt förekommande ärftliga problem såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos bör inte inta detta läkemedel.

Eosinofili

Leponex-behandlingen rekommenderas avbrytas vid eosinofili, om eosinofilvärdet stiger över $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$). Behandlingen får återinsättas endast om eosinofilvärdet sjunkit under $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{l}$).

Trombocytopeni

Leponex-behandlingen rekommenderas avbrytas vid trombocytopeni, om trombocytvärdet sjunker under $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Kardiovaskulär sjukdom

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

Vid analys av säkerhetsdatabasen fann man att användning av Leponex 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 Leponex-användning. Även dessa inkluderar dödsfall. Myokardit eller kardiomyopati skall 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 symptom som liknar hjärtinfarkt. Andra symptom som kan uppträda, förutom de nämnda, är influensaliknande symptom. Om myokardit eller kardiomyopati misstänks skall Leponex-behandlingen omedelbart avbrytas och patienten skall genast remitteras till kardiolog.

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

Patienter som fått klozapininducerad myokardit får inte på nytt exponeras för Leponex.

Myokardinfarkt

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

QT-intervallförlängning

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

I likhet med andra neuroleptika, ska försiktighet iakttas när 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 dementa patienter som behandlats med atypiska neuroleptika. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra neuroleptika eller andra patientpopulationer. Klozapin ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

Risk för tromboembolism

Eftersom Leponex-behandling har satts i samband med uppkomst av tromboembolism, ska immobilisering undvikas. Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats för neuroleptiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med neuroleptika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Leponex och preventiva åtgärder bör insättas.

Kramper

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

Antikolinerga effekter

Leponex har en antikolinerg verkan som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid prostataförstoring och trång kammavinkelglaukom fordras noggrann övervakning. Leponex har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, satts i samband med varierande grad av försämrad tarmperistaltik, från förstoppning till tarmobstruktion, fekal impaktion, paralytisk ileus, megakolon och intestinalt infarkt/ischemi (se avsnitt biverkningar). I sällsynta fall har de haft dödlig utgång. Särskild försiktighet krävs för de patienter som samtidigt får läkemedel som kan orsaka förstoppning (speciellt sådana med antikolinerga egenskaper som neuroleptika, antidepressiva och medel vid parkinsonism). Även hos patienter som tidigare haft sjukdom i kolon eller genomgått operation i nedre delen av buken skall försiktighet iakttas, eftersom dessa tillstånd kan förvärra situationen. Det är av yttersta vikt att förstoppning uppmärksammas och behandlas aktivt.

Feber

Övergående temperaturstegring, med temperatur över 38 °C, och med högst frekvens inom de första 3 veckorna, kan uppträda under behandling med Leponex. Feberreaktionen är i allmänhet benign. Någon gång kan den åtföljas av en ökning eller sänkning av antalet vita blodkroppar. Patienter med feber skall noggrant undersökas för att utesluta en potentiell, bakomliggande infektion eller utveckling av agranulocytos. Vid hög feber bör man överväga möjligheten av malignt neuroleptikasyndrom (NMS). Om diagnosen

NMS kan bekräftas ska behandling med Leponex avbrytas omedelbart och lämpliga medicinska åtgärder ska sättas in.

Fall

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

Metabola förändringar

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

Hyperglykemi

Försämrad glukostolerans och/eller utveckling eller förvärring av diabetes mellitus har rapporterats i sällsynta fall under behandling med klozapin. Mekanismen för detta potentiella samband har ännu inte fastställts. Mycket sällsynta fall av allvarlig hyperglykemi med ketoacidosis eller hyperosmolär koma har beskrivits hos patienter, som inte tidigare haft hyperglykemi. Några av dessa har haft dödlig utgång. De uppföljningsdata som finns tillgängliga, visar att utsättande av klozapin i de flesta fall resulterade i återgång till normal glukostolerans och att återinsättande av klozapin

resulterade i att glukostoleransen på nytt försämrades. Patienter med en fastställd diagnos för diabetes mellitus som har startat behandling med atypiska neuroleptika bör regelbundet kontrolleras med avseende på försämrad glukoskontroll. Patienter med riskfaktorer för diabetes mellitus (t.ex. fetma, diabetes i släkten) som startar en behandling med atypiska neuroleptika bör genomgå ett fastande blodglukostest i början av behandlingen och periodvis under behandlingen. Patienter som utvecklar symtom på hyperglykemi under behandling med atypiska neuroleptika bör genomgå ett fastande blodglukostest. I vissa fall har hyperglykemin försvunnit när behandlingen med den atypiska neuroleptikan har avbrutits; vissa patienter har dock krävt en fortsatt diabetesbehandling trots avbruten behandling av det misstänka läkemedlet. Utsättande av klozapin bör övervägas hos patienter där aktiv medicinsk vård av hyperglykemin har misslyckats.

Dyslipidemi

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

Viktökning

Viktökning har observerats vid användandet av atypiska neuroleptika, inklusive Leponex. Klinisk kontroll av vikten rekommenderas.

”Rebound”, utsättningseffekter

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats när klozapinintag har avbrutits abrupt, därför rekommenderas långsam utsättning. Om abrupt avbrytande är nödvändigt (t ex på grund av leukopeni), skall patienten noga observeras med avseende på återkommande psykotiska symptom och symptom som kan hänföras till kolinerg "rebound", som t ex riklig svettning, huvudvärk, illamående, kräkning och diarré.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Patienter med stabil leversjukdom kan erhålla Leponex, men leverfunktionstest bör tas regelbundet. Leverfunktionstest skall tas på patienter som under Leponex-behandlingen får symptom som kan tyda på leverdysfunktion, t ex illamående, kräkningar och/eller anorexi. Om de ökade värdena är kliniskt betydelsefulla (mer än 3 gånger den övre normalgränsen) eller om symptom på gulsot uppkommer måste behandlingen med Leponex avslutas. Behandlingen kan endast återinsättas (se "Återinsättande av behandling" i avsnitt dosering) om leverfunktionsvärdena återgått till de normala. I sådana fall skall leverfunktionen efter återinsättandet av Leponex noga följas.

Patienter 60 år och äldre

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

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

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

Ökad dödlighet hos äldre med demens:

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna. Leponex är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

Interaktioner

Kontraindikation vid samtidig användning

Substanser som är kända för att hämma benmärgen skall inte användas samtidigt med Leponex (se avsnitt kontraindikationer).

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

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

Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

Leponex kan förstärka de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, som t ex narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet tillråds då Leponex insättes hos patienter som får bensodiazepin eller något annat

psykofarmaka. Dessa patienter kan ha en ökad benägenhet för cirkulationskollaps, som i sällsynta fall kan vara djup, och leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd. Det är inte klarlagt om hjärt- eller andningskollaps kan förebyggas genom dosjustering.

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

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

Samtidig administrering av substanser, som hämmar cytokrom P450-isoenzymernas aktivitet, kan öka plasmanivåerna av klozapin och dosen av klozapin kan behöva reduceras för att förhindra biverkningar. Detta är viktigt främst för hämmare av CYP 1A2 såsom koffein (se nedan), perazin och den selektiva serotoninåterupptagshämmaren fluvoxamin. Vissa av de andra selektiva serotoninåterupptagshämmarna som fluoxetin, paroxetin och i mindre utsträckning sertralin är CYP 2D6-hämmare och därmed är interaktioner med klozapin mindre sannolika. Farmakokinetiska interaktioner med CYP3 A4-hämmare såsom azol-antimykotika, cimetidin, erytromycin och proteashämmare är också mindre sannolika, även om vissa interaktioner har rapporterats.

Hormonella preventivmedel (inklusive kombinationer av östrogen och progesteron eller enbart progesteron) är hämmare av CYP1A2, CYP3A4 och CYP2C19. Initiering eller utsättning av hormonella preventivmedel kan därför kräva individuell dosjustering av klozapin. Eftersom plasmakoncentrationerna av klozapin ökar vid

koffeinintag (1A2) och minskar med nästan 50% efter en 5 dagar koffeinfri period, kan ändring av klozapindosen vara nödvändig, då kaffevanorna förändras. Vid plötsligt rökavbrott kan plasmakoncentrationen av klozapin stiga och leda till ökade biverkningar. Azol-antimykotika, potenta hämmare av CYP3A4, kan potentiellt också öka plasmakoncentrationen av klozapin.

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

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 innefattar 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 tas hänsyn till när denna typ av inducerare används i kombination med klozapin.

Övrigt

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

Sällsynta, men allvarliga fall av kramper, däribland uppkomst av kramper hos patienter som inte är epileptiker och enstaka fall av

delirium, har rapporterats då Leponex gavs samtidigt med valproinsyra. Dessa effekter kan bero på en farmakodynamisk interaktion, vars mekanism inte har fastställts.

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

I likhet med andra neuroleptika skall försiktighet iakttagas när klozapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QT_C intervallet eller som orsakar elektrolytobalans.

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

Tabell 2: Hänvisning till de vanligaste läkemedelsinteraktionerna med Leponex

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva (t ex karbamazepin, kloramfenikol, sulfonamider (t ex kotrimoxazol), pyrazolon-analgetika (t ex phenylbutazon), penicillamin,	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmärgsdepression	Leponex får inte användas samtidigt med andra medel som har en välkänd förmåga att supprimera

cytotoxiska medel och långverkande depotinjektioner med neuroleptika		benmärgsfunktion (se avsnitt kontraindikationer)
Bensodiazepiner	Samtidig användning kan öka risken för cirkulatorisk kollaps, vilket kan leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd	Även om förekomsten är sällsynt, tillrådes försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i kombinations-behandlingens början eller när Leponex läggs till en etablerad bensodiazepin-behandling.
Antikolinergika	Leponex potentierar effekten av dessa läkemedel genom additiv antikolinerg aktivitet.	Observera patienter med avseende på antikolinergiska biverkningar t ex konstipation, i synnerhet vid användning för att avhjälpa hypersalivering
Blodtryckssänkande läkemedel	Leponex kan potentiera den	Försiktighet tillrådes om Leponex används

	blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av sin sympatomimetiska antagonistiska effekt	samtidigt som blodtryckssänkande medel. Patienter skall upplysas om risken för hypotension, i synnerhet under dositreringens initiala period.
Alkohol, MAO-hämmare, CNS-dämpande, inklusive narkotiska preparat och bensodiazepiner	Förstärkta centrala effekter. Additiv CNS-dämpande effekt och störningar på kognitiva och motoriska funktioner vid användning i kombination med dessa substanser	Försiktighet tillrådes om Leponex används samtidigt som andra CNS-aktiva medel. Upplys patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och råd dem att inte köra fordon eller handha maskiner.
Substanser med hög grad av proteinbindning (t ex warfarin och digoxin)	Leponex kan orsaka en ökning i plasmakoncentration hos dessa på grund av konkurrens om bindning till plasmaproteiner	Patienter skall övervakas med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa substanser, och den proteinbundna substansen skall dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till Leponex	Om fenytoin måste användas, skall

	läkemedels-behandling kan ge en minskning av klozapins plasmakoncentration.	patienten noggrant övervakas med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symptom
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla malignt neuroleptikasyndrom (NMS)	Var uppmärksam på tecken och symptom på NMS
CYP1A2 inducerare (t.ex.omeprazol)	Samtidig användning kan minska klozapins plasmakoncentration.	Risk för minskad effektivitet av klozapin bör beaktas.
CYP1A2 inhibitorer t.ex. fluvoxamin, koffein, ciprofloxacin, perazin eller hormonella preventivmedel (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig användning kan öka klozapins plasmakoncentration.	Risk för ökning av biverkningar. Försiktighet krävs också vid avbrytande av samtidig behandling med CYP1A2 eller CYP3A4 inhiberande läkemedel, då detta kan resultera i sänkta klozapinnivåer. Effekten för CYP2C19-inhibition kan vara minimal.

Graviditet

Kategori B:1.

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

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Leponex) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

Amning

Grupp IVa.

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

Fertilitet

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

Kvinnor i fertil ålder

Byte från andra neuroleptika till Leponex kan resultera i en återgång till normala menstruationer. Lämplig antikonceptionsmetod bör därför användas av kvinnor i fertil ålder.

Trafik

På grund av den sedativa effekten av Leponex och lägre kramptröskel skall bilkörning eller handhavande av maskiner undvikas, särskilt under de första behandlingsveckorna.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen är till övervägande del förutsägbar från dess farmakologiska egenskaper. Ett viktigt undantag är dess benägenhet att ge upphov till agranulocytos (se avsnitt varningar och försiktighet). På grund av denna risk är användningen begränsad till terapiresistent schizofreni och psykotiska besvär, som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats. Blodkontroller utgör en väsentlig del i vården av patienter som får 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 erfarna biverkningarna med klozapin är agranulocytos, kramper, kardiovaskulära effekter och feber (se avsnitt varningar och försiktighet). De vanligaste biverkningarna är dåsighet/sedering, yrsel, takykardi, förstoppning och hypersalivation.

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

Sjukdomstillstånd i blodet och det lymfatiska systemet

Utveckling av granulocytopeni och agranulocytos är en risk som föreligger vid användning av Leponex. Agranulocytos är vanligen reversibel vid utsättning men kan orsaka sepsis och kan vara fatal. Eftersom omedelbart avbrytande av behandlingen är nödvändig för att förhindra utveckling av livshotande agranulocytos är kontroll av antalet vita blodkroppar obligatorisk (se avsnitt varningar och försiktighet). Tabell 3 nedan sammanfattar den uppskattade incidensen av agranulocytos under olika perioder av Leponex-behandlingen.

Tabell 3: Uppskattad incidens av agranulocytos¹

Behandlingsperiod	Incidens av agranulocytos per 100 000 observerade personveckor²
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 Leponex innan agranulocytos påvisades. Till exempel, 100 000 personveckor kan ha observerats för 1 000 patienter som var i registret i 100 veckor ($100 \cdot 1\,000 = 100\,000$), eller för 200 patienter som var i registret i 500 veckor ($200 \cdot 500 = 100\,000$) innan agranulocytos påvisades.

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

Nutritionsrubbnings- och ämnesomsättningssjukdomar

Nedsatt glukostolerans och/eller utveckling eller exacerbation av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med klozapin. Allvarlig hyperglykemi, som ibland har gett upphov till ketoacidosis/hyperosmolär koma, har i mycket sällsynta fall rapporterats för patienter som tidigare inte haft hyperglykemi. Glukosnivåerna normaliserades hos de flesta patienter efter det att Leponex-behandlingen avbrutits och i några fall återkom hyperglykemin när behandlingen åter insattes. De flesta patienterna hade riskfaktorer för icke-insulinberoende diabetes mellitus, men hyperglykemi har också dokumenterats för patienter med icke kända riskfaktorer (se avsnitt varningar och försiktighet).

Sjukdomar i nervsystemet

Mycket vanliga biverkningar är dåsighet/sedering och yrsel.

Leponex kan orsaka EEG-förändringar som kan anta "spike and wave" utseende. En dosberoende sänkning av kramptröskeln kan framkalla myokloniska ryck eller generell kramp. Dessa symptom

är vanligare vid snabb dosökning och hos patienter med epilepsi. I dessa fall skall dosen reduceras och vid behov skall antiepileptika insättas. Karbamazepin skall undvikas på grund av risk för benmärgssuppression. För andra antiepileptika bör man beakta risken för farmakokinetiska interaktioner. I sällsynta fall kan patienter som behandlas med Leponex få delirium.

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

Hjärtsjukdomar

Takykardi och postural hypotension, med eller utan synkope, kan förekomma, särskilt under de första behandlingsveckorna. Prevalensen och svårighetsgraden av hypotensionen påverkas av hastigheten och storleken på dostitreringen. Cirkulationskollaps som en följd av kraftig hypotension, har rapporterats för Leponex, särskilt i samband med aggressiv titrering. Detta kan leda till allvarliga konsekvenser som hjärt- och andningsstillestånd.

En minoritet av Leponex-behandlade 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 Leponex. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är oklar. Sådana avvikelser har dock observerats hos patienter med myokardit, vilket därför skall tas i beaktande.

Enstaka fall av hjärtarytmi, perikardit/perikardiell utgjutning och myokardit har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Den

övertvägande delen av myokarditfallen inträffade under de 2 första månaderna av behandlingen. Kardiomyopati uppträdde i allmänhet senare under behandlingen.

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

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

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

Kärlsjukdomar

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

Sjukdomar i andningsorganen

Andningsdepression eller andningsstillestånd, med eller utan cirkulationskollaps, har inträffat i mycket sällsynta fall (se avsnitt varningar och försiktighet och interaktioner).

Mag-tarmkanalens sjukdomar

Mycket vanliga biverkningar är förstoppning och hypersalivation. 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 Leponex. Aspiration av intagen föda kan inträffa hos patienter med dysfagi eller som en följd av akut överdosering.

Lever- och gallsjukdomar

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

Njursjukdomar

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

Sjukdomar i reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

Allmänna symptom

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

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt varningar och särskilda försiktighetsmått).

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

Biverkningstabell:

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

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

Infektioner och infestationer

Ingen känd frekvens: Sepsis*

Blodet och lymfsystemet

Vanliga: Leukopeni/minskade halter av vita blodkroppar/neutropeni, eosinifili, leukocytos

Mindre vanliga: Agranulocytos

Sällsynta: Anemi

Mycket sällsynta: Trombocytopeni, trombocytemi

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Angioödem*, leukocytoklastisk vaskulit*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS) *

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Pseudofeokromocytom*

Metabolism och nutrition

Vanliga: Viktökning

Sällsynta:	Nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, fetma
Mycket sällsynta:	Ketoacidosis, hyperosmolär koma, allvarlig hyperglykemi, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi

Psykiska störningar

Vanliga:	Dysartri
Mindre vanliga:	Dysphemia
Sällsynta:	Rastlöshet, agitation

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	Dåsighet/sedering, yrsel
Vanliga:	Kramper/muskelryckningar/myokloniska ryck, extrapyramidala symptom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk
Mindre vanliga:	Malignt neuroleptikasyndrom
Sällsynta:	Förvirring, delirium
Mycket sällsynta:	Tardiv dyskinesi, tecken på tvångssyndrom
Ingen känd frekvens:	Kolinergt syndrom (efter plötsligt avbrytande)*, EEG förändringar*, pleurothotonus*, restless legs syndrom*

Ögon

Vanliga:	Dimsyn
----------	--------

Hjärtat

Mycket vanliga:	Takykardi
Vanliga:	EKG-förändringar
Sällsynta:	

	Cirkulatorisk kollaps, arytm, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning
Mycket sällsynta:	Kardiomyopati, hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens:	Myokardinfarkt**, myokardit**, bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klozapinrelaterad kardiomyopati*

Blodkärl

Vanliga:	Hypertension, posturalhypotension, synkope
Sällsynta:	Tromboembolism
Ingen känd frekvens:	Hypotension*, venös tromboembolism

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta:	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektioner, vilka kan bli fatala, sömnapné syndrom*
Mycket sällsynta:	Andningsdepression/andningsstillestånd
Ingen känd frekvens:	Pleural effusion*, nästäppa*

Magtarmkanalen

Mycket vanliga:	Förstoppning, hypersalivation
Vanliga:	Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet
Sällsynta:	Dysfagi

Mycket sällsynta:	Tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal impaktion, förstoring av öronspottkörteln
Ingen känd frekvens:	Megacolon**, tarminfarkt/ischemi**, intestinal nekros**, tarmsår** och tarmperforering**, diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*

Lever och gallvägar

Vanliga:	Förhöjda enzymvärden
Sällsynta:	Pankreatit, hepatit, kolestatisk gulsot
Mycket sällsynta:	Fulminant levernekros
Ingen känd frekvens:	Leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive de hepatiska fall som får livshotande följder såsom leverskada (hepatisk, kolestatisk och blandad), leversvikt som kan vara dödlig och levertransplantation*

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta:	Hudreaktioner
Ingen känd frekvens:	Pigmentstörning*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens:	
----------------------	--

Rabdomyolys*, muskelsvaghet*,
muskelkramper*, muskelsmärta*,
systemisk lupus erythematosus*

Njurar och urinvägar

Vanliga: Urininkontinens, urinretention
Mycket sällsynta: Tubulointerstitiell nefrit
Ingen känd frekvens: Njursvikt*, nattlig enures*

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

Ingen känd frekvens: Neonatalt utsättningsyndrom
(se fertilitet, graviditet och amning)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: Priapism
Ingen känd frekvens: Retrograd ejakulation*

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

Vanliga: Trötthet, feber, benign hypertermi, störningar i svettning-/temperaturregleringen
Mycket sällsynta: Plötslig, oförklarlig död
Ingen känd frekvens: Polyserosit*

Undersökningar

Sällsynta Ökad kreatininkinas (CK)

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer

Mindre vanliga:

Fall (förknippad med klozapininducerad anfall, somnolens, postural hypotension, motorisk och sensorisk instabilitet)*

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

**Dessa biverkningar var i bland dödliga.

Mycket sällsynta händelser av ventrikulär takykardi med QT förlängning som kan ha samband med Torsades de Pointes har observerats. Det finns inget fastställt orsakssamband med användningen av detta läkemedel.

Överdoser

I de fall av överdosering, avsiktlig eller oavsiktlig, för vilka information om utgången föreligger, är mortaliteten omkring 12%. De flesta dödsfallen inträffade i samband med hjärtsvikt eller pneumoni, orsakat av aspiration och förekom vid doser över 2000 mg. Det finns rapporter om patienter som tillfrisknat efter överdoser på mer än 10 000 mg. Intag av doser så låga som 400 mg har emellertid hos några få vuxna individer, framförallt de som inte tidigare har exponerats för Leponex, lett till livshotande komatösa tillstånd och i ett fall till döden. Hos små barn gav en dos på 50 till 200 mg stark sedering eller koma utan att vara dödlig.

Tecken och symptom

Dåsighet, letargi, areflexi, koma, förvirring, hallucinationer, agitation, delirium, extrapyramidala symptom, hyperreflexi, kramper, hypersalivation, mydrasis, dimsyn, termolabilitet; hypotension, kollaps, takykardi, hjärtarytmier;

aspirationspneumoni, dyspné, andningsdepression eller respiratorisk insufficiens.

Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot Leponex.

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Leponex är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika.

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

Farmakodynamiska effekter

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Potentiellt allvarliga biverkningar av Leponex är granulocytopeni och agranulocytos som förekommer med en uppskattad frekvens på 3% respektive 0,7%. Med tanke på detta skall användningen av Leponex begränsas till patienter som är terapiresistenta eller patienter med psykos som har parkinsonism och där andra

behandlingar har misslyckats (se Indikationer) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se Varningar och försiktighet samt Biverkningar).

Farmakokinetik

Absorption

Absorptionen av oralt administrerat Leponex är 90% till 95% och varken absorptions hastigheten eller absorptionsgraden påverkas av föda.

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

Distribution

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

Metabolism

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

Elimination

Eliminationen är bifasisk med en terminal halveringstid på i medeltal 12 timmar (intervall: 6-26 timmar). Efter enstaka doser på 75 mg var den terminala halveringstiden i medeltal 7,9 timmar. Efter administrering av doser på 75 mg i minst 7 dagar uppnåddes

steady state och den terminala halveringstiden ökade till 14,2 timmar.

Endast spårmängder av oförändrat läkemedel återfinns i urin och feces. Cirka 50% av administrerad dos utsöndras som metaboliter i urinen och 30% i feces.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

Varje tablett innehåller 25 mg eller 100 mg klozapin

Hjälpämne(n) med känd effekt: Innehåller också laktosmonohydrat 48,0 mg resp. 192,0 mg per tablett

Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat

Kolloidal kiselsyra

Povidon K30

Talk

Majsstärkelse

Laktosmonohydrat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 25 mg 6,3 mm, runda, gula, plana med fasad kant, märkta LO med djup mittskåra på en sida och CLOZ på motsatt sida.

100 styck burk (fri prissättning), EF

Tablett 100 mg 10 mm, runda, gula, plana med fasad kant, märkta ZA med djup mittskåra på en sida och CLOZ på motsatt sida.

100 styck burk (fri prissättning), EF

98 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*