

## Clozapine Mylan

R F

### Mylan

Tablett 100 mg

(Ljuskul, rund, plan, tablett (10 mm i diameter) med fasad kant. Märkta "CZ/100" på ena sidan och "G/G" (med tryckkänslig mittskåra) på motsatt sida.)

Neuroleptikum, Diazepiner, oxazepiner och tiazepiner

### Aktiv substans:

Klozapin

### ATC-kod:

N05AH02

Läkemedel från Mylan omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Clozapine Mylan** 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

Clozapine Mylan är indicerat för behandling av terapieresistenta schizofrenipatienter och schizofrenipatienter som får allvarliga, icke behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra neuroleptika, inklusive atypiska neuroleptika.

Terapieresistens 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

Clozapine Mylan 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).
- Klozapinframkallad agranulocytos i anamnesen.
- 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.
- Behandling med klozapin får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depåneuroleptika avrådes.

## 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 klozapinbehandling 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 klozapin, som t ex bensodiazepiner eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt Interaktioner).

### *Byte från tidigare neuroleptikabehandling till Clozapine Mylan*

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

Följande dosering rekommenderas:

### Terapiresistenta 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 dositering 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 reduktion 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 dositeringen (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 klopazindosen 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*

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 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

Clozapine Mylan administreras oralt.

## Varningar och försiktighet

### **Agranulocytos**

Klozapin 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 klozapin skall dess användning begränsas till patienter för vilka det är indicerat enligt avsnitt indikationer och:

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

Innan klozapinbehandlingen insättes skall patienten genomgå blodbildskontroll (se "agranulocytos") samt anamnes upptas och en vanlig läkarundersökning genomföras. 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. Klozapin 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 klozapin.

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 klozapin startas. Patienter som har lågt antal vita blodkroppar på grund av benign etnisk neutropeni, skall ägnas speciell uppmärksamhet. Klozapinbehandling 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 klozapin, 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 Klozapin. 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 klozapin 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.

Klozapinbehandlingen 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. Klozapinbehandlingen skall dock avbrytas efter den första blodkroppsräkningen. Efter klozapinbehandlingen avbrutits krävs hematologisk utredning tills blodkroppsvärdena återgått till de normala.

**Tabell 1**

Antal blodkroppar		Åtgärd
Vita/mm <sup>3</sup> (/l)	Abs neutrofiler/mm <sup>3</sup> (/l)	
≥ 3500 (≥ 3,5x10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥ 2,0x10 <sup>9</sup> )	Behandlingen kan fortsätta
Mellan 3000 och 3500 (≥ 3,0x10 <sup>9</sup> och ≤ 3,5x10 <sup>9</sup> )	Mellan 1500 och 2000 (≥ 1,5x10 <sup>9</sup> och ≤ 2,0x10 <sup>9</sup> )	Behandlingen kan fortsätta. Kontrollera blodvärdena två gånger per vecka tills de stabiliserats eller ökar
< 3000 (< 3,0x10 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1,5x10 <sup>9</sup> )	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 klozapin har satts ut och antalet vita blodkroppar fortsätter sjunka under 2000 mm<sup>3</sup> (2,0x10<sup>9</sup>/l) eller absolutvärdet på neutrofila granulocyter sjunker under 1000 mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l) skall en erfaren hematolog involveras i behandlingen.

#### Terapiavbrott av hematologiska skäl

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

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 klozapin 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).

#### Eosinofili

Klozapinbehandlingen rekommenderas avbrytas vid **eosinofili**, om eosinofilvärdet stiger över 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l). Behandlingen får återinsättas endast om eosinofilvärdet sjunkit under 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l).

#### Trombocytopeni

Klozapinbehandlingen rekommenderas avbrytas vid **trombocytopeni**, om trombocytvärdet sjunker under 50 000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

#### Kardiovaskulär sjukdom

**Ortostatisk hypotension**, med eller utan synkope, kan uppträda under behandling med klozapin. 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 dositreringen 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 klozapin.

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 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 klozapinanvändning. 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 hjärklappning, 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 klozapinbehandlingen omedelbart avbrytas och patienten skall genast remitteras till kardiolog.

Hos patienter som diagnostiseras med kardiomyopati under behandling med klozapin finns en risk att utveckla mitralklaffinsufficiens. Mitralklaffinsufficiens har rapporterats hos fall av kardiomyopati relaterad till behandling med klozapin. 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 klozapin.

### **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<sub>c</sub>-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 klozapinbehandling 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 klozapin och preventiva åtgärder bör insättas.

### **Kramper**

Patienter med epilepsi i anamnesen skall noggrant observeras under klozapinbehandlingen, 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**

Klozapin har en antikolinerg verkan som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid **prostataförstoring** och **trång kammarvinkelglaukom** fordras noggrann övervakning. Klozapin 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 klozapin. 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 klozapin avbrytas omedelbart och lämpliga medicinska åtgärder ska sättas in.

### **Fall**

Klozapin 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 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*

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*

Önskade 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 för patienter som använder klozapin.

#### *Viktökning*

Viktökning har observerats vid användandet av atypiska neuroleptika, inklusive klozapin. 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 symtom och symtom 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 klozapin, men leverfunktionstest bör tas regelbundet. Leverfunktionstest skall 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 betydelsefulla (mer än 3 gånger den övre normalgränsen) eller om symtom på gulsot uppkommer måste behandlingen med klozapin 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 klozapin 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 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, 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.

Klozapin är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

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

## Interaktioner

### Kontraindikation vid samtidig användning

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

Neuroleptika i depåform (som har en myelosuppressiv potential) skall inte användas samtidigt med klozapin, 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 klozapin på grund av potentiering av den sedativa effekten.

### Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

Klozapin kan förstärka de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, som t ex narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet tillråds då klozapin 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 klozapin 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 CYP 1A2, CYP 3A4 och CYP2C19. Initiering eller utsättning av hormonella preventivmedel kan därför kräva individuell dosjustering av klozapin. Eftersom plasmakoncentrationerna av klozapin ökar vid koffeinintag och minskar med nästan 50 % efter en 5 dagar koffeinfri period, kan ändring av klozapindosen vara nödvändig, då kaffevarorna förändras. Vid plötsligt rökavbrott kan plasmakoncentrationen av klozapin stiga och leda till ökade biverkningar.

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 klozapin 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<sub>C</sub>-antiarytmika, alla kända för att binda till cytokrom P450 2D6.

I likhet med andra neuroleptika skal försiktighet iakttagas när klozapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QT<sub>c</sub> intervallet eller som orsakar elektrolytobalans.

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

**Tabell 2:** Hänvisning till de vanligaste läkemedelsinteraktionerna med klozapin

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva (t ex karbamazepin, kloramfenikol, sulfonamider (t ex ko-trimoxazol), pyrazolon-analgetika (t ex phenylbutazon), 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 supprimera 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 klozapin läggs till en etablerad bensodiazepin-behandling.
Antikolinergika	Klozapin 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

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Blodtryckssänkande läkemedel	Klozapin kan potentiella den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av sin sympatomimetiska antagonistiska effekt	Försiktighet tillrådes om klozapin används 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 klozapin 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)	Klozapin 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 klozapin läkemedelsbehandling kan ge en minskning av klozapins plasmakoncentration.	Om fenytoin måste användas, skall 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-inhibitorer)	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/foster- utveckling, förlossning, eller utveckling efter födseln (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive klozapin) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningsymtom 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 bröstmjölk och har en effekt på barn som ammas. Därför skall 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 upptill 40 mg/kg klozapin, vilket motsvarar endos hos människa på 6,4 mg/kg ellerungefär en tredjedel av högsta tillåtna vuxendos.

### Kvinnor i fertil ålder

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

## Trafik

På grund av den sedativa effekten av klozapin och lägre krampröskel 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.

### Blodet och det lymfatiska systemet

Utveckling av granulocytopeni och agranulocytos är en risk som föreligger vid användning av klozapin. 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 klozapin-behandlingen.

**Tabell 3:** Uppskattad incidens av agranulocytos<sup>1</sup>

Behandlingsperiod	Incidens av agranulocytos per 100 000 observerade personveckor <sup>2</sup>
Vecka 0-18	32,0
Vecka 19-52	2,3
Vecka 53+ och uppåt	1,8

<sup>1</sup> Resultat från UK Clozaril Patient Monitoring Service livstidsregisterstudie mellan 1989 och 2001.

<sup>2</sup> 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 ( $100 \cdot 1\,000 = 100\,000$ ), 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.

#### **Nutritionsrubbningar 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 klozapinbehandlingen 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.

Klozapin 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 bencmägssuppression. För andra antiepileptika bör man beakta risken för farmakokinetiska interaktioner. I sällsynta fall kan patienter som behandlas med klozapin få delirium.

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

#### **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 klozapin, särskilt i samband med aggressiv titrering. Detta kan leda till allvarliga konsekvenser som hjärt- och andningsstillestånd.

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 skall tas i beaktande.

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 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, hjärtklappning, 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 klozapin.

### **Kärlsjukdomar**

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

### **Andningsorganen**

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

### **Mag-tarmkanalen**

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 klozapin. 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 klozapin utsättas (se varningar och försiktighet). Sällsynta fall av akut pankreatit har inträffat.

### **Njursjukdomar**

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

### **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 klozapin enbart eller tillsammans med litium eller andra CNS-aktiva läkemedel.

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

### **Biverkningstabell:**

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

**Tabell 4:** Frekvens biverkningar under behandling med klorazepin, 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)

<b>Infektioner och infestationer</b> Ingen känd effekt:	Sepsis*
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Leukopeni/minskade halter av vita blodkroppar/neutropeni, eosinofili, leukocytos Agranulocytos Anemi Trombocytopeni, trombocytemi
<b>Immunsystemet</b> Ingen känd frekvens:	Angioödem*, <i>leukocytoklastisk</i> vaskulit*, Läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*
<b>Endokrina systemet</b> Ingen känd frekvens:	<i>Pseudofeokromocytom*</i>
<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Viktökning Nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, fetma* Ketoacidosis, hyperosmolär koma, allvarlig hyperglykemi, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta:	Dysartri Dysphemia Rastlöshet, agitation
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Dåsighet/sedering, yrsel Kramper/muskelryckningar/myokloniska ryck, extrapyramidala symptom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk Malignt neuroleptikasyndrom Förvirring, delirium Tardiv dyskinesi, tecken på tvångssyndrom Kolinergt syndrom (efter plötsligt avbrytande)*, EEG förändringar*, pleurothotonus*, restless legs syndrom*
<b>Ögon</b> Vanliga:	Dimsyn
<b>Hjärtat</b> Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Takykardi EKG-förändringar Cirkulatorisk kollaps, arytmi, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning Kardiomyopati, hjärtstillestånd



	Myokardinfarkt **,myokardit **, bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klozapinrelaterad kardiomyopati*
<b>Blodkärl</b> Vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Synkope, postural hypotension, hypertension Tromboembolism Hypotension*, venös tromboembolism
<b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektioner, vilka kan bli fatala, sömnapné syndrom* Andningsdepression/andningsstillestånd Pleural effusion*, nästäppa*
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Förstoppning, hypersalivation Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet Dysfagi Tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal impaktion, förstoring av öronspottkörteln Megacolon **, tarminfarkt/ischemi**, intestinal nekros **, tarmsår ** och tarmperforering **, diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Förhöjda enzymvärden Pankreatit, hepatit, kolestatisk gulsot Fulminant levernekros 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*
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Hudreaktioner <i>Pigmentstörning*</i>
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Ingen känd frekvens:	
	Rabdomyolys*, muskelsvaghet*, muskelkramper*, muskelsmärta*, <i>systemisk lupus erythematosus*</i>
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Urininkontinens, urinretention Tubuloi, interstitiell nefrit Njursvikt*, nattlig enures*
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b> Ingen känd frekvens:	Neonatalt utsättningssyndrom (se fertilitet, graviditet och amning)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Priapism <i>Retrograd ejakulation*</i>
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b> Vanliga:	Benign hypertermi, störningar i svettning-/temperaturregleringen, feber, trötthet Plötslig, oförklarlig död

Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Polyserosit*
<b>Undersökningar</b> Sällsynta	Ökad kreatininkinas (CK)
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b> 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 ibland 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.

#### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## 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 klozapin, 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 symtom

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 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. 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

Klozapin är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika.

I farmakologiska djurstudier har substansen inte framkallat katalepsi eller hämrat apomorfin- eller amfetamin-inducerat stereotyp beteende. Det har endast en svag dopaminreceptorblockerande effekt på D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, och D<sub>5</sub>-receptorerna, men visar hög potens vid D<sub>4</sub>-receptorn.

## Farmakodynamiska effekter

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

## Klinisk effekt och säkerhet

Klozapin ger en snabb och påtaglig sedering och en antipsykotisk effekt hos terapiresistenta schizofrenipatienter. Klozapin har visat sig ha effekt både på positiva och negativa schizofrena 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 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 Klozapin är granulocytopeni och agranulocytos som förekommer med en uppskattad frekvens på 3 % respektive 0,7 %. Med tanke på detta skall användningen av klozapin begränsas till patienter som är terapiresistenta eller patienter med psykos som har parkinsonism och där andra behandlingar har misslyckats (se avsnitt Indikationer) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se avsnitt Varningar och försiktighet samt Biverkningar).

# Farmakokinetik

## Absorption

Absorptionen av oralt administrerat klozapin är 90 % till 95 % och varken absorptions hastigheten 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 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. Klozapin binds 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 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**

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

## **Innehåll**

#### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje tablett innehåller 25 mg eller 100 mg klozapin

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller laktosmonohydrat 45 mg resp. 181 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt Innehåll.

#### **Förteckning över hjälpämnena**

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon

Talk

Kolloidal, vattenfri kiseldioxid

Magnesiumstearat

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

#### **Hållbarhet**

2 år

#### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

Tablett 25 mg Ljusgul, rund, plan, tablett (6,5 mm i diameter) med fasad kant. Märkta "CZ/25" på ena sidan och "G/G" (med tryckkänslig mittskåra) på motsatt sida.

98 tablett(er) blister, 91:62, F

*Tablett 100 mg* Ljusgul, rund, plan, tablett (10 mm i diameter) med fasad kant. Märkta "CZ/100" på ena sidan och "G/G" (med tryckkänslig mittskåra) på motsatt sida.

98 tablett(er) blister, 113:18, F