PREPARATOMTALE

Clozapine Actavis kan forårsake agranulocytose. Bruken skal begrenses til følgende pasienter:

- **med schizofreni som er ikke-responderende eller intolerante overfor antipsykotisk medisinering, eller med Parkinsons sykdom med psykose når andre behandlingsregimer ikke har lyktes (se pkt. 4.1),**
- **som initialt har normalt antall leukocytter (antall hvite blodceller: WBC ≥ 3500/mm^3 (3,5 x 10^9/l) og antall nøytrofile granulocytter: ANC ≥ 2000/mm^3 (2,0 x 10^9/l)), og**
- **som kan få kontrollert antall hvite blodceller og antall nøytrofile granulocytter i blodet etter følgende plan: ukentlig de første 18 behandlingsuker, og deretter minst hver 4. uke under hele behandlingen. Overvåkningen skal fortsette under hele behandlingen og i 4 uker etter seponeringen av Clozapine Actavis (se pkt. 4.4).**

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

Clozapine Actavis skal utleveres under nøye medisinsk overvåking i henhold til offisielle anbefalinger (se pkt. 4.4).

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

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

Dersom myokarditt eller kardiomyopati mistenkes skal behandlingen med Clozapine Actavis raskt seponeres og pasienten skal umiddelbart henvises til kardiolog (se pkt. 4.4).

Pasienter som utvikler klozapinindusert myokarditt eller kardiomyopati må ikke re-eksponeres for klozapin (se pkt. 4.3 og 4.4).

1. LEGEMIDLETS NAVN

Clozapine Actavis 25 mg tabletter
Clozapine Actavis 100 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 25 mg eller 100 mg klozapin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Hver 25 mg tablett inneholder 48 mg laktosemonohydrat.
Hver 100 mg tablett inneholder 192 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Clozapine Actavis er gule, runde tabletter med delestrek. Tabletten kan deles i to like doser.

25 mg tabletter er ca. 6 mm i diameter og er inngravert med CPN 25.
100 mg tabletter er ca. 10 mm i diameter og er inngravert med CPN 100.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

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

Overgang fra annen antipsykotisk behandling til klozapin
Det anbefales generelt at klozapin ikke skal benyttes i kombinasjon med andre antipsykotika. Når behandling med klozapin skal initieres hos en pasient som behandles med orale antipsykotika, anbefales det at andre antipsykotika trappes ned og seponeres først.

Følgende doseringer anbefales:

Behandlingsresistente pasienter med schizofreni

Oppstart av behandling
12,5 mg (en halv 25 mg tablett) gitt en eller to ganger første dag, etterfulgt av 25 mg gitt en eller to ganger den andre dagen. Dersom dette tolereres godt, kan daglig dose økes langsomt med 25 til 50 mg slik at et dosenivå på opp til 300 mg pr. døgn oppnås i løpet av 2 til 3 uker. Deretter, ved behov, kan døgndosen økes med 50 til 100 mg med intervaller på en halv, eller helst 1 hel uke, mellom hver doseøkning.

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

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

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

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

Gjenoppstart av behandling
Hos pasienter hvor det er gått mer enn 2 dager siden siste dose med klozapin skal behandling startes på nytt med 12,5 mg (en halv 25 mg tablett) gitt en eller to ganger første dag. Dersom denne dosen tolereres godt er det mulig å titrere dosen opp til terapeutisk nivå noe raskere enn det som er anbefalt ved førstegangs behandling. Hos pasienter som tidligere har opplevd respiratorisk stans eller hjertestans i forbindelse med initial dosering (se pkt. 4.4), men som med godt resultat kunne titreres til en terapeutisk dose, må imidlertid ny behandling titreres med ekstrem forsiktighet.

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

Oppstart av behandling
Startdosen tas om kvelden og må ikke overskride 12,5 mg/døgn (en halv 25 mg tablett). Påfølgende doseøkninger må være på 12,5 mg, maksimalt 2 doseøkninger ukentlig opp til 50 mg, en døgndose som ikke kan oppnås før mot slutten av den andre uken. Hele døgndosen skal fortrinnsvis gis som en enkelt kveldsdose.

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

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

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

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

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
Pasienter med nedsatt leverfunksjon bør få klozapin med forsiktighet, sammen med jevnlig overvåking av leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Ingen pediatriske studier har blitt utført. Sikkerhet og effekt av klozapin hos barn og ungdom under 16 år har foreløpig ikke blitt fastslått. Preparatet skal derfor ikke benyttes av denne gruppen før ytterligere data er tilgjengelig.

Pasienter som er 60 år og eldre
Det anbefales å initiere behandlingen med en spesielt lav dose (12,5 mg gitt én gang første døgn), og å begrense videre doseøkninger til 25 mg/døgn.

Administrasjonsmåte
Til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

- som har normale leukocyttverdier (WBC ≥ 3500/mm^3 (3,5 x 10^9/l) og ANC ≥ 2000/mm^3 (2,0 x 10^9/l)), og
- der WBC og ANC kan kontrolleres ukentlig de første 18 uker og deretter minst én gang hver 4. uke. Monitoreringen skal fortsette gjennom hele behandlingen og i minst 4 uker etter fullstendig seponering av klozapin.

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

Forskrivende lege skal overholde de påkrevde forholdsregler fullt ut.

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

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

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

Pasienter med tidligere forekomst av primære benmargsforstyrrelser bør kun behandles dersom terapeutiske fordeler oppveier risikoen. Denne pasientgruppen bør undersøkes nøye av en hematolog før behandlingen med klozapin starter.

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

<u>Overvåking av antall hvite blodceller (WBC) og absolutt nøytrofiltall (ANC)</u>
Kontroll av WBC og differensialtelling må foretas innen 10 dager før behandlingsstart med klozapin for å sikre at behandlingen bare gis til pasienter med normal WBC (≥ 3500/mm^3 (3,5 x 10^9/l)) og normal ANC (≥ 2000/mm^3 (2,0 x 10^9/l)). Etter påbegynt behandling med klozapin skal vanlig WBC og ANC utføres og kontrolleres ukentlig de første 18 uker og deretter minst hver 4. uke.

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

<u>Lavt WBC/ANC</u>
Dersom WBC faller til mellom 3500/mm^3 (3,5 x 10^9/l) og 3000/mm^3 (3,0 x 10^9/l) eller ANC faller til mellom 2000/mm^3 (2,0 x 10^9/l) og 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) er det nødvendig med minst to blodkontroller i uken inntil pasientens WBC og ANC er stabile, henholdsvis i områdene 3000 til 3500/mm^3 (3,0-3,5 x 10^9/l) og 1500 til 2000/mm^3 (1,5-2,0 x 10^9/l) eller høyere.

Clozapine Actavis skal seponeres umiddelbart dersom WBC synker til under 3000/mm^3 (3,0 x 10^9/l) eller ANC synker til under 1500/mm^3 (1,5 x 10^9/l) under behandlingen. Telling av leukocytter og differensialtelling bør i slike tilfeller utføres daglig og pasienten bør overvåkes nøye med tanke på influensalignende symptomer eller andre symptomer som kan tyde på infeksjon. Det anbefales at de hematologiske verdiene bekreftes ved at det utføres blodtellinger på to påfølgende dager; klozapin skal imidlertid seponeres etter den første tellingen. Etter seponering må hematologiske evalueringer foretas helt til normalverdier er gjenopprettet.

Tabell 1

Antall blodceller		**Tiltak**
WBC/mm^3(/l)	ANC/mm^3(/l)	
≥ 3500 (≥ 3,5 x 10^9)	≥ 2000 (≥ 2,0 x 10^9)	Fortsett behandlingen med klozapin.
Mellom ≥ 3000 og < 3500 (≥ 3,0 x 10^9 og ≤ 3,5 x 10^9)	Mellom ≥ 1500 og < 2000 (≥ 1,5 x 10^9 og ≤ 2,0 x 10^9)	Fortsett behandlingen med klozapin, utfør blodkontroll to ganger ukentlig til celletallene er stabile eller øker.
< 3000 (< 3,0 x 10^9)	< 1500 (< 1,5 x 10^9)	Seponer behandlingen med klozapin umiddelbart, utfør blodkontroll daglig inntil de hematologiske forandringene er normalisert, overvåk med hensyn på infeksjon. Pasienten skal ikke re-eksponeres.

Dersom WBC, til tross for seponering av Clozapine Actavis, faller til under 2000/mm^3 (2,0 x 10^9/l) eller ANC faller til under 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l), må håndteringen av tilstanden skje under veiledning av en erfaren hematolog.

Seponering av terapi av hematologiske årsaker
Pasienter som har seponert behandlingen med Clozapine Actavis som følge av WBC eller ANC (se over) skal ikke re-eksponeres for klozapin.

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

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

Andre forholdsregler

Eosinofili
Ved tilfeller av eosinofili anbefales seponering av klozapin dersom eosinofiltallet øker til over 3000/mm^3 (3,0 x 10^9/l); behandlingen kan kun gjenopptas etter at eosinofiltallet har sunket til under 1000/mm^3 (1,0 x 10^9/l).

Trombocytopeni
Ved tilfeller av trombocytopeni anbefales seponering av klozapin dersom platetallet faller til under 50 000/mm^3 (50 x 10^9/l).

Kardiovaskulære sykdommer
Ortostatisk hypotensjon, med eller uten synkope, kan oppstå under behandling med klozapin. I sjeldne tilfeller kan alvorlig kollaps oppstå, som kan være fulgt av hjertestans og/eller respirasjonsstans. Slike tilfeller oppstår mer sannsynlig ved samtidig bruk av et benzodiazepin eller andre psykotrope midler (se pkt. 4.5), samt i løpet av initial titrering i sammenheng med rask doseøkning; i svært sjeldne tilfeller også observert etter den første dosen. Pasienter som starter behandling med klozapinkrever

derfor nøye medisinsk overvåkning. For pasienter med Parkinsons sykdom må blodtrykket måles i både stående og liggende stilling de første ukene av behandlingen.

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

Pasienter som blir diagnostisert med kardiomyopati under behandling med klozapin, har potensiale til å utvikle mitralinsuffisiens. Mitralinsuffisiens er rapportert ved tilfeller av kardiomyopati relatert til behandling med klozapin. Disse tilfellene av mitralinsuffisiens rapporterte om enten mild eller moderat mitral regurgitasjon ved todimensjonal ekkokardiografi (2DEcho) (se pkt. 4.8).

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

Hjerteinfarkt
Etter markedsføring har det vært rapporter på hjerteinfarkt, inkludert fatale tilfeller. Årsakssammenhengen var i de fleste av disse tilfellene vanskelig å vurdere på grunn av alvorlig preeksisterende hjertesykdom og sannsynlige alternative årsaker.

Forlengelse av QT-intervall
Som med andre antipsykotika anbefales forsiktighet hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller som har en familieanamnese med forlenget QT-intervall.

Som med andre antipsykotika, skal det utvises forsiktighet når klozapin forskrives sammen med legemidler som er kjent for å øke QTc-intervallet.

Cerebrovaskulære bivirkninger
I randomiserte, placebokontrollerte kliniske studier hos demente har det blitt sett tilnærmet 3 ganger økt risiko for cerebrovaskulære bivirkninger med noen atypiske antipsykotika. Mekanismen for denne økte risikoen er ikke kjent. En økt risiko kan ikke ekskluderes for andre antipsykotika eller andre pasientpopulasjoner. Klozapin skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for slag.

Risiko for tromboembolisme
Da klozapin kan være assosiert med tromboemboli, må immobilisering av pasienter unngås. Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) er rapportert ved bruk av antipsykotika. Pasienter i behandling med antipsykotika har ofte ervervede risikofaktorer for VTE. Av den grunn bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med klozapin, og forebyggende tiltak igangsettes.

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

Antikolinerge effekter
Klozapin har antikolinerg aktivitet som kan gi bivirkninger overalt i kroppen. Forsiktighet må utvises ved tilfeller av forstørret prostata og trangvinkelglaukom. Trolig på grunn av de antikolinerge egenskapene har klozapin vært forbundet med ulik grad av svekket tarmperistaltikk som spenner fra obstipasjon til tarmobstruksjon, fekal opphopning, paralytisk ileus, megakolon og tarminfarkt/-iskemi (se pkt. 4.8). Ved sjeldne anledninger har disse tilfellene vært fatale. Det må utvises spesiell

forsiktighet hos pasienter som samtidig bruker medikamenter som kan forårsake forstoppelse (særlig medikamenter med antikolinerge egenskaper, som noen antipsykotika, antidepressiva og antiparkinson-medikamenter), eller har hatt sykdom i kolon eller operative inngrep i nedre abdomen, da dette kan forverre situasjonen. Det er viktig at forstoppelse oppdages og behandles.

Feber

Ved behandling med klozapin kan pasienten oppleve forbigående temperaturstigning til over 38 °C, oftest observert i løpet av de 3 første ukene av behandlingen. Denne feberen er vanligvis benign. Den kan i noen tilfeller være assosiert med en økning eller reduksjon i WBC. Pasienter med feber må observeres nøye for å utelukke muligheten for underliggende infeksjon eller utvikling av agranulocytose. Ved høy feber må muligheten for malignt nevroleptikasyndrom vurderes. Dersom diagnosen malignt nevroleptikasyndrom bekreftes skal klozapin seponeres umiddelbart og hensiktsmessig medisinsk behandling gis.

Fall

Klozapin kan forårsake anfall, somnolens, ortostatisk hypotensjon, og motorisk og sensorisk ustabilitet. Dette kan føre til fall med påfølgende frakturer eller andre skader. Fullstendige fallrisikovurderinger bør utføres hos pasienter med sykdommer, tilstander eller legemidler som kan forverre disse effektene ved oppstart av antipsykotisk behandling. Disse vurderingene bør utføres regelmessig hos pasienter som behandles med antipsykotika over lengre tid.

Metabolske forandringer

Atypiske antipsykotiske legemidler, inkludert klozapin, har vært forbundet med metabolske forandringer som kan øke kardiovaskulær/cerebrovaskulær risiko. Disse metabolske forandringene kan inkludere hyperglykemi, dyslipidemi og vektøkning. Selv om atypiske antipsykotiske legemidler kan gi noen metabolske forandringer, har hvert legemiddel i denne klassen sin egen spesifikke profil.

Hyperglykemi

I sjeldne tilfeller er det rapportert om redusert glukosetoleranse og/eller utvikling eller forverring av diabetes mellitus ved behandling med klozapin. Mekanismen for denne mulige sammenhengen er foreløpig ikke kjent. Tilfeller av alvorlig hyperglykemi med ketoacidose eller hyperosmolært koma har svært sjelden blitt rapportert hos pasienter som ikke har hatt hyperglykemi tidligere, noen av tilfellene har vært fatale. Når oppfølgingsdata har vært tilgjengelige har seponering av behandling med klozapin stort sett resultert i normalisering av glukosetoleransen, og re-eksponering for klozapin har gitt tilbakefall. Pasienter med diabetes mellitus som en etablert diagnose og som har begynt med atypiske antipsykotika skal følges jevnlig opp vedrørende forverring av glukosekontroll. Pasienter med risikofaktorer for diabetes mellitus (f.eks. fedme, familiehistorie med diabetes) som starter behandling med atypiske antipsykotika bør gjennomgå fastende blodglukosetesting i begynnelsen av behandlingen og periodevis under behandling. Pasienter som utvikler symptomer på hyperglykemi under behandling med atypiske antipsykotika bør gjennomgå fastende blodglukosetesting. I noen tilfeller har hyperglykemien opphørt når det atypiske antipsykotikumet blir seponert. Noen pasienter har imidlertid behov for å fortsette med antidiabetisk behandling til tross for at det mistenkte legemidlet har blitt seponert. Seponering av klozapin bør overveies hos pasienter der medisinsk behandling av hyperglykemien ikke lykkes.

Dyslipidemi

Uønskede endringer i lipider er observert hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, inkludert klozapin. Klinisk overvåking, inkludert baseline og periodisk oppfølging av lipidevaluering hos pasienter som bruker klozapin, er anbefalt.

Vektøkning

Vektøkning er observert ved bruk av atypiske antipsykotika, inkludert klozapin. Klinisk overvåking av vekt er anbefalt.

”Rebound” seponeringseffekter

Akutte seponeringsreaksjoner er rapportert etter brå seponering av klozapin og derfor anbefales gradvis seponering. Dersom brå seponering skulle være nødvendig (f.eks. pga. leukopeni), må

pasienten observeres nøye med hensyn til tilbakevendende psykotiske symptomer og symptomer relatert til kolinerg "rebound"-effekt som uttalt svetting, hodepine, kvalme, oppkast og diaré.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
Pasienter med stabile preeksisterende leversykdommer kan behandles med klozapin, men regelmessige leverfunksjonsprøver er da nødvendig. Hvis det oppstår symptomer på mulig nedsatt leverfunksjon som kvalme, oppkast og/eller anoreksi under behandling med klozapin, bør det umiddelbart tas leverfunksjonsprøver. Hvis økningen i verdier er klinisk relevant (mer enn 3 ganger øvre normalgrense) eller hvis det oppstår symptomer på gulsott, skal behandlingen med klozapin seponeres. Behandlingen kan kun gjenopptas (se "Gjenoppstart av behandling" under pkt. 4.2) når leverfunksjonsprøvene er normaliserte. I slike tilfeller skal leverfunksjonen kontrolleres nøye etter re-introduksjon av klozapin.

Pasienter som er 60 år og eldre
Hos pasienter som er 60 år og eldre anbefales en lav initialdose (se pkt. 4.2).

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

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

Økt dødelighet hos eldre med demens
Data fra to store observasjonsstudier viste at eldre med demens som behandles med antipsykotika har en liten økt risiko for død sammenlignet med de som ikke behandles. Det er ikke tilstrekkelige data til å bestemt kunne anslå nøyaktig hvor stor denne risikoen er, og årsaken til den økte risikoen er ikke kjent.

Clozapine Actavis er ikke godkjent for behandling av demensrelaterte adferdsforstyrrelser.

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindikasjoner ved samtidig bruk

Substanser med kjent utstrakt potensiale for suppresjon av benmargsfunksjonen skal ikke brukes samtidig med klozapin (se pkt. 4.3).

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

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

Forsiktighetsregler inkludert dosejustering
Klozapinkan forsterke de sentrale effektene av CNS-depressive legemidler som narkotika, antihistaminer og benzodiazepiner. Det anbefales at det utvises særlig forsiktighet når behandling med klozapininitieres hos pasienter som benytter et benzodiazepin eller en annen psykotrop substans. Disse pasientene kan ha økt risiko for sirkulatorisk kollaps, som i sjeldne tilfeller kan være uttalt og føre til

hjertestans og/eller respirasjonsstans. Det er ikke kjent om hjerte- eller respirasjonskollaps kan forhindres ved dosejustering.

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

På grunn av klozapinsine anti-α-adrenerge egenskaper kan den blodtrykksøkende effekten av noradrenalin eller andre overveiende α-adrenerge substanser reduseres og reversere adrenalins effekt på blodtrykket.

Samtidig bruk av substanser som hemmer aktiviteten av noen av cytokrom P450-isoenzymene, kan øke nivået av klozapin, og det kan være nødvendig å redusere klozapindosen for å forhindre uønskede effekter. Dette er viktigst for CYP 1A2-hemmere som koffein (se under), perazin og den selektive serotoninreopptakshemmeren fluvoksamin. Noen av de andre selektive serotoninreopptakshemmerne, som fluoksetin, paroksetin og, i mindre grad, sertralin, er CYP 2D6-hemmere, og følgelig er det mindre sannsynlig at en viktig farmakokinetisk interaksjon med klozapin oppstår. På samme måte er farmakokinetisk interaksjon med CYP 3A4-hemmere som azol-antimyotika, cimetidin, erytromycin og protease-hemmere lite sannsynlig, men noen interaksjoner er rapportert.
Hormonelle prevensjonsmidler (inkludert kombinasjoner av østrogen og progesteron eller progesteron alene) er CYP 1A2-, CYP 3A4- og CYP 2C19-hemmere. Oppstart eller seponering av hormonelle prevensjonsmidler kan derfor kreve dosejustering av klozapin etter individuelt klinisk behov. Da plasmakonsentrasjonen av klozapin øker ved inntak av koffein, og kan synke med 50 % etter en koffeinfri periode på 5 dager, kan det være nødvendig med dosejustering av klozapin når vanene for koffeininntak endres. I tilfelle plutselig opphør av røyking kan plasmakonsentrasjonen av klozapin øke og dermed føre til en økning i bivirkninger.

Det er rapportert tilfeller av interaksjon mellom citalopram og klozapin, som kan øke risikoen for bivirkninger assosiert med klozapin. Mekanismen bak denne interaksjonen er ikke fullstendig klarlagt.

Samtidig administrering av substanser som er kjent for å indusere cytokrom P450-enzymer kan redusere plasmanivået av klozapin og gi redusert effekt. Substanser som er kjent for å indusere aktiviteten av cytokrom P450-enzymer og hvor det er rapportert om interaksjoner med klozapin omfatter bl.a. karbamazepin (skal ikke brukes samtidig med klozapin, på grunn av myelosuppressivt potensiale), fenytoin og rifampicin. Kjente induktorer av CYP 1A2, slik som omeprazol, kan medføre redusert plasmanivå av klozapin. Muligheten for redusert effekt av klozapin bør tas i betraktning ved kombinasjon med slike substanser.

<u>Andre</u>
Samtidig bruk av andre nevroleptika bør unngås.

Samtidig bruk av litium eller andre CNS-aktive substanser kan øke risikoen for utvikling av malignt nevroleptikasyndrom.

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

Det bør utvises forsiktighet hos pasienter som bruker andre substanser som enten hemmer eller induserer cytokrom P450-isoenzymene. Med trisykliske antidepressiva (TCA), fentiaziner og klasse Ic antiarytmika, som alle bindes til cytokrom P450 2D6, er det hittil ikke observert klinisk relevante interaksjoner.

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

En oversikt over de trolig viktigste legemiddelinteraksjonene med klozapin er vist i Tabell 2. Listen er ikke fullstendig.

Tabell 2: De vanligste legemiddelinteraksjonene med klozapin

Legemiddel	**Interaksjoner**	**Kommentarer**
Benmargsuppressorer (f.eks. karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamider (f.eks. kotrimoksazol), pyrazolon, analgetika (f.eks. fenylbutazon), penicillamin, cytotoksiske legemidler og langtidsvirkende depotinjeksjoner av antipsykotika.	Øker risikoen for, og/eller graden av benmargssuppresjon.	Klozapin skal ikke brukes samtidig med andre substanser som kan hemme benmargsfunksjonen (se pkt. 4.3).
Benzodiazepiner	Samtidig bruk kan øke risikoen for sirkulatorisk kollaps, som kan føre til hjertestans og/eller respirasjonsstans.	Selv om forekomsten er sjelden anbefales det å utvise forsiktighet ved samtidig bruk av disse legemidlene. Rapporter tyder på at respirasjonsdepresjon og kollaps mer sannsynlig inntreffer ved starten av en slik kombinasjon eller når klozapin legges til et etablert benzodiazepin-regime.
Antikolinergika	Klozapin potenserer effekten av disse legemidlene på grunn av additiv antikolinerg aktivitet.	Følg opp pasientene med hensyn til antikolinerge bivirkninger som f.eks. obstipasjon, særlig ved behandling av økt spyttsekresjon.
Antihypertensiva	Klozapin kan forsterke de blodtrykkssenkende effektene av disse legemidlene på grunn av sympatomimetisk antagonistisk effekt.	Det anbefales at forsiktighet utvises hvis klozapin brukes samtidig med antihypertensiva. Pasientene må gjøres oppmerksomme på risikoen for hypotensjon, særlig i begynnelsen av dosetitreringen.
Alkohol, MAO-hemmere, CNS-hemmere, inkludert narkotika og benzodiazepiner	Forsterkede sentrale effekter. Additiv CNS-depresjon og interferens med kognitiv og motorisk funksjon, når brukt i kombinasjon med disse substansene.	Det anbefales at forsiktighet utvises hvis klozapin brukes samtidig med andre CNS-aktive stoffer. Pasientene må gjøres oppmerksomme på mulige additive sedative effekter og de bør frarådes å bruke maskiner eller kjøre bil.
Legemidler med høy grad av proteinbinding (f.eks. warfarin og digoksin)	Klozapin kan gi økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene på grunn av fortrengning fra plasmaproteiner.	Pasienter bør undersøkes med hensyn på forekomsten av bivirkninger av disse legemidlene, og dosen av det proteinbundne legemidlet må om nødvendig justeres.
Fenytoin	Tillegg av fenytoin til et klozapin-regime kan forårsake redusert plasmakonsentrasjon av klozapin.	Dersom fenytoin må brukes, skal pasienten følges nøye opp med tanke på forverring eller tilbakefall av psykotiske symptomer.
Litium	Samtidig bruk kan øke	Se etter tegn og symptomer på

	risikoen for utvikling av malignt nevroleptikasyndrom (MNS).	MNS.
CYP 1A2-induktorer (f.eks. omeprazol)	Samtidig bruk kan gi nedsatt klozapin-nivå.	Mulig redusert effekt av klozapin bør vurderes.
CYP 1A2-hemmere, f.eks. fluvoksamin, koffein, ciprofloksacin, perazin eller hormonelle prevensjonsmidler (CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C19)	Samtidig bruk kan gi økt klozapin-nivå.	Mulighet for økning i bivirkninger. Forsiktighet er også nødvendig ved seponering av samtidig behandling med CYP 1A2- eller CYP 3A4-hemmere, siden klozapin-nivået kan nedsettes. Effekten av hemming av CYP 2C19 kan være minimal.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Nyfødte som har vært eksponert for antipsykotika (inkludert klozapin) under tredje trimester av graviditeten kan få bivirkninger etter fødselen, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer med varierende alvorlighetsgrad og varighet. Det er rapportert om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, pustevansker eller vanskeligheter med matinntak. Nyfødte skal derfor overvåkes nøye.

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

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

Fertile kvinner
Som et resultat av et bytte fra andre antipsykotika til klozapin kan normal menstruasjonssyklus gjenopprettes. Fertile kvinner må derfor benytte sikker prevensjon under behandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

De mest alvorlige bivirkningene av klozapin er agranulocytose, epileptiske anfall, kardiovaskulære effekter og feber (se pkt. 4.4). De vanligste bivirkningene er søvnighet/sedasjon, svimmelhet, takykardi, obstipasjon og økt spyttsekresjon.

Data fra kliniske studier viste at en varierende andel klozapinbehandlede pasienter (fra 7,1 til 15,6 %) seponerte behandlingen på grunn av en bivirkning, kun inkludert de som sannsynligvis er knyttet til klozapin. De mest vanlige hendelsene som ble vurdert å føre til seponering var leukopeni, somnolens, svimmelhet (ekskludert vertigo) og psykotiske lidelser.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer
Det er en risiko for utvikling av granulocytopeni og agranulocytose knyttet til behandling med klozapin. Disse tilstandene reverseres vanligvis ved seponering av behandling, men agranulocytose kan resultere i sepsis og kan være fatal. Siden en umiddelbar seponering av behandling er nødvendig for å forhindre utvikling av livstruende agranulocytose, er det obligatorisk med kontinuerlig kontroll av antall leukocytter (se pkt. 4.4). Tabell 3 oppsummerer estimert insidens av agranulocytose for ulike behandlingsperioder med klozapin.

Tabell 3: Estimert insidens av agranulocytose[1]

Behandlingsperiode	**Insidens av agranulocytose pr. 100 000 observerte pasientuker**[2]
uke 0-18	32,0
uke 19-52	2,3
uke 53 og senere	1,8

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

2 Persontid er summen av de individuelle tidsenhetene de registrerte pasientene har blitt eksponert for klozapin før agranulocytose inntreffer. F.eks. kan 100 000 personuker observeres hos 1 000 pasienter som har vært registrert i 100 uker (100 x 1000 = 100 000), eller hos 200 pasienter som har vært registrert i 500 uker (200 x 500 = 100 000) før agranulocytose inntreffer.

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

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer
Nedsatt glukosetoleranse og/eller utvikling eller forverring av diabetes mellitus er sjeldent rapportert under behandling med klozapin. Tilfeller av alvorlig hyperglykemi, noen ganger med påfølgende ketoacidose/hyperosmolært koma, er rapportert svært sjeldent for pasienter som bruker klozapin og som ikke har hatt hyperglykemi tidligere. Glukosenivåene ble normalisert hos de fleste pasientene etter at behandling med klozapin ble seponert, og i noen få tilfeller var det tilbakefall av hyperglykemi ved reinitiering av behandlingen. Selv om de fleste pasientene hadde risikofaktorer for ikke-insulinavhengig diabetes mellitus, er hyperglykemi også dokumentert uten kjente risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer
Vanlige bivirkninger observert inkluderer søvnighet, sedasjon og svimmelhet.

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

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

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

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

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

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

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

Plutselig, uforklarlig død er kjent å forekomme blant psykiatriske pasienter på konvensjonell antipsykotisk behandling, men også blant ubehandlede psykiatriske pasienter. Slike dødsfall har svært sjeldent vært rapportert hos pasienter som tar klozapin.

Følgende bivirkninger er klasseeffekter av nevroleptika: Ventrikulære arytmier – ventrikkelflimmer, ventrikkeltakykardi (sjeldent). Hjertestans.

Karsykdommer
Sjeldne tilfeller av tromboemboli (f.eks. venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli og dyp venetrombose) er rapportert.

Respirasjonssystemet
Respirasjonshemming eller respirasjonsstans har forekommet svært sjeldent, med eller uten sirkulatorisk kollaps (se pkt. 4.4 og 4.5).

Gastrointestinale sykdommer
Forstoppelse og økt spyttsekresjon er svært ofte observert. Kvalme og oppkast er ofte observert. Ileus kan forekomme i svært sjeldne tilfeller (se pkt. 4.4). I sjeldne tilfeller kan behandling med klozapin knyttes til dysfagi. Aspirasjon av mat kan forekomme hos pasienter med dysfagi eller som en konsekvens av akutt overdosering.

Sykdommer i lever og galleveier
Forbigående, asymptomatisk økning av leverenzymer, og i sjeldne tilfeller hepatitt og kolestatisk gulsott, kan forekomme. Svært sjeldent har fulminant hepatisk nekrose vært rapportert. Dersom gulsott utvikles, skal klozapin seponeres (se pkt. 4.4). Akutt pankreatitt er rapportert i sjeldne tilfeller.

Sykdommer i nyre og urinveier

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

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer
Priapisme er rapportert i svært sjeldne tilfeller.

Generelle lidelser
Tilfeller av malignt nevroleptikasyndrom er rapportert hos pasienter som enten er behandlet med kun klozapin eller i kombinasjon med litium eller andre CNS-aktive agens.

Akutte seponeringsreaksjoner er rapportert (se pkt. 4.4).

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

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

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Ikke kjent	Sepsis*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	Leukopeni / redusert antall leukocytter / nøytropeni, eosinofili, leukocytose
Mindre vanlige	Agranulocytose
Sjeldne	Anemi
Svært sjeldne	Trombocytopeni, trombocytemi
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Angioødem*, leukocytoklastisk vaskulitt*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
Endokrine sykdommer	
Ikke kjent	Pseudofeokromocytom*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Vektøkning
Sjeldne	Diabetes mellitus, nedsatt glukosetoleranse, fedme*
Svært sjeldne	Hyperosmolært koma, ketoacidose, uttalt hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Dysartri
Mindre vanlige	Stamming
Sjeldne	Agitasjon, rastløshet
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Søvnighet/sedasjon, svimmelhet
Vanlige	Epileptiske anfall / kramper / myokloniske rykninger, ekstrapyramidale symptomer, akatisi, tremor, rigiditet, hodepine,
Mindre vanlige	Malignt nevroleptikasyndrom
Sjeldne	Forvirring, delirium
Svært sjeldne	Tardive dyskinesier, obsessiv-kompulsive

	symptomer
Ikke kjent	Kolinergt syndrom (etter brå seponering)*, EEG-forandringer*, pleurototonus*, «restless legs»-syndrom*
Øyesykdommer	
Vanlige	Tåkesyn
Hjertesykdommer	
Svært vanlige	Takykardi
Vanlige	EKG-forandringer
Sjeldne	Sirkulatorisk kollaps, arytmier, myokarditt, perikarditt / perikardiell effusjon
Svært sjeldne	Kardiomyopati, hjertestans
Ikke kjent	Hjerteinfarkt*,**, myokarditt*,**, brystsmerter / angina pectoris*, atrieflimmer*, palpitasjoner*, mitralinsuffisiens forbundet med klozapinrelatert kardiomyopati*
Karsykdommer	
Vanlige	Synkope, postural hypotensjon, hypertensjon
Sjeldne	Tromboembolisme
Ikke kjent	Hypotensjon*, venøs tromboembolisme
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Sjeldne	Aspirasjon av mat, pneumoni og infeksjon i nedre luftveier som kan være fatal, søvnapnésyndrom*
Svært sjeldne	Respirasjonshemming/respirasjonsstans
Ikke kjent	Pleuraeffusjon*, nesetetthet*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Obstipasjon, økt spyttsekresjon
Vanlige	Kvalme, oppkast, nedsatt appetitt, munntørrhet
Sjeldne	Dysfagi
Svært sjeldne	Intestinal obstruksjon / paralytisk ileus / fekal opphopning, forstørrelse av parotis
Ikke kjent	Megakolon *,**, tarminfarkt/-iskemi*,**, tarmnekrose*,**, tarmsår*,** og tarmperforasjon*,**, diaré*, abdominalt ubehag / halsbrann/dyspepsi*, kolitt*
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Forhøyede leverenzymer
Sjeldne	Pankreatitt, hepatitt, kolestatisk gulsott
Svært sjeldne	Fulminant hepatisk nekrose
Ikke kjent	Hepatisk steatose*, hepatisk nekrose*, hepatotoksisitet*, hepatisk fibrose*, hepatisk cirrhose*, lidelser i leveren som inkluderer de hendelsene som fører til livstruende konsekvenser som f.eks. skade på lever (hepatisk, kolestatisk og blandet), leversvikt som kan være fatal og levertransplantasjon*
Hud- og underhudssykdommer	
Svært sjeldne	Hudreaksjoner
Ikke kjent	Pigmentforstyrrelser*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Ikke kjent	Rabdomyolyse*, muskelsvakhet*, muskelspasmer*, muskelsmerte*, systemisk lupus erythematosus*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Urininkontinens, urinretensjon

Svært sjeldne Ikke kjent	Tubulointerstitiell nefritt Nyresvikt*, nattlig enurese*
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser Ikke kjent	 Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6.)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Svært sjeldne Ikke kjent	 Priapisme Retrograd ejakulasjon*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	 Benign hypertermi, forstyrrelser i svette-/temperaturreguleringen, feber, fatigue Plutselig uforklarlig død Polyserositt*
Undersøkelser Sjeldne	 Økt CK
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer Mindre vanlige	 Fall (assosiert med klozapin-induserte anfall, somnolens, ortostatisk hypotensjon, motorisk og sensorisk ustabilitet)*

*Bivirkninger etter markedsføring via spontane rapporter og litteraturtilfeller
**Disse bivirkningene var noen ganger fatale.

Svært sjeldne tilfeller av ventrikulær takykardi og QT-forlengelse som kan være assosiert med Torsades De Pointes er observert, selv om det ikke er påvist sammenheng med bruk av klozapin.

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

4.9 Overdosering

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

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

Behandling
Det finnes ingen spesifikk antidot for klozapin.

Ventrikkeltømming og/eller administrering av aktivt kull innen 6 timer etter inntak av legemidlet. Peritoneal dialyse og hemodialyse er sannsynligvis uten effekt. Symptomatisk behandling med

kontinuerlig overvåking av hjerte, respirasjon, monitorering av elektrolytter og syre-basebalansen. Ved behandling av hypotensjon bør adrenalin unngås pga. mulig paradoksal adrenalin effekt.

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antipsykotika; diazepiner, oksazepiner, tiazepiner og oksepiner. ATC-kode: N05A H02.

Virkningsmekanisme
Klozapin er vist å være et antipsykotisk middel som er forskjellig fra klassiske antipsykotika.

I farmakologiske forsøk induserer ikke legemidlet katalepsi eller inhiberer apomorfin- eller amfetamin-indusert stereotyp oppførsel. Den har kun lav dopaminreseptor-blokkerende aktivitet for D_1-, D_2-, D_3- og D_5-reseptorer, men viser høy potens på D_4-reseptoren.

Farmakodynamiske effekter
Klozapin har en potent anti-alfa-adrenerg, antikolinerg, antihistaminerg og en stimuleringshemmende effekt (”arousal reaction-inhibiting effect”). Den har også vist å ha antiserotonerge egenskaper.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Absorpsjonen av oralt administrert Clozapine Actavis er 90-95 %, hverken hastigheten eller graden påvirkes av samtidig matinntak.

Klozapinhar en moderat ”first-pass”-metabolisme, slik at den absolutte biotilgjengeligheten er 50-60 %.

Distribusjon

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

Biotransformasjon
Klozapin metaboliseres nesten fullstendig av CYP 1A2 og CYP 3A4, og til en viss grad av CYP 2C19 og CYP 2D6, før utskillelse. Av hovedmetabolittene er kun demetylmetabolitten funnet å være farmakologisk aktiv. Dens farmakologiske effekter ligner klozapin, men har betydelig svakere og mer kortvarig effekt.

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

Linearitet/ikke-linearitet
Doseøkninger fra 37,5 mg til 75 mg og 150 mg to ganger daglig ga ved steady state lineære doseproporsjonale økninger i arealet under plasmakonsentrasjon/tidskurven(AUC), samt i maks. og min. plasmakonsentrasjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri
Povidon
Talkum
Maisstivelse
Pregelatinert stivelse
Laktosemonohydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister (PVDC/Al) og HDPE tablettboks:
25 mg: 5 år
100 mg: 5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (PVC/PVDC/Al): 100 tabletter.
Blister (PVC/PVDC/Al) Endose: 50x1 tabletter.
HDPE boks: 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: MTnr. 97-5155
100 mg:MTnr. 97-5161

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. mars 1999
Dato for siste fornyelse: 23. mars 2009

10. OPPDATERINGSDATO

23.11.2023