

## VALMISTEYHTEENVETO

Clozapine Accord saattaa aiheuttaa agranulosytoosia. Sitä tulisi käyttää ainoastaan potilaille,

- joilla on skitsofrenia ja joille psykoosilääkehoidolla ei saada vastetta tai jotka eivät siedä hoitoa, tai potilaille, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi silloin, kun muut hoidot ovat epäonnistuneet (ks. kohta 4.1)
- joilla hoitoa aloitettaessa on normaali leukosyyttilöydös (valkosolut  $\leq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja neutrofiilien absoluuttinen määrä  $\leq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ja
- joilta voidaan määrittää säännöllisesti valkosoluarvot (WBC) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) seuraavasti: viikoittain ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana ja sen jälkeen vähintään neljän viikon välein hoidon loppuun saakka. Seurannan tulee kestää koko hoidon ajan ja neljä viikkoa klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lääkettä määräävien lääkäreiden on tarkoin noudatettava annettuja turvallisuusohjeita.

Jokaisen lääkärissä käynnin yhteydessä klotsapiinihoitoa saavaa potilasta on muistutettava siitä, että hänen on välittömästi otettava yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos tulee mitä tahansa infektioreitoja. Erityistä huomiota on kiinnitettävä

flunssankaltaisiin oireisiin, kuten kuumeeseen tai kurkkukipuun, tai muihin infektiota viittaaviin oireisiin, jotka voisivat olla merkinä neutropeniasta (ks. kohta 4.4).

Clozapine Accord täytyy toimittaa tarkan lääkinnällisen valvonnan alaisuudessa ja virallisten suositusten mukaan (ks. kohta 4.4).

### Sydänlihastulehdus

Klotsapiinin käyttöön liittyy lisääntynyt, harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtavan sydänlihastulehduksen riski. Sydänlihastulehduksen riski on suurimmillaan kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Kuolemaan johtaneita kardiomyopatiatapauksia on myös ilmoitettu harvoin (ks. kohta 4.4).

Sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa pitää epäillä, jos potilaalla on pysyvää takykardiaa levossa, etenkin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja/tai palpitaatiota, rytmihäiriöitä, rintakipua ja muita sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita (esim. selittämätön väsymys, hengenhädistys, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavia oireita (ks. kohta 4.4).

Jos sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa epäillään, klotsapiinihoito pitää lopettaa heti ja potilas ohjata välittömästi kardiologille (ks. kohta 4.4).

Klotsapiinia ei saa antaa uudelleen potilaille, joille klotsapiini on aiheuttanut sydänlihastulehduksen tai kardiomyopatian (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clozapine Accord 25 mg tabletti

Clozapine Accord 100 mg tabletti

Clozapine Accord 200 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg: Yksi tabletti sisältää 25 mg klotsapiinia.

100 mg: Yksi tabletti sisältää 100 mg klotsapiinia.

200 mg: Yksi tabletti sisältää 200 mg klotsapiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosi:

25 mg: Yksi tabletti sisältää 46 mg laktoosia.

100 mg: Yksi tabletti sisältää 182 mg laktoosia.

200 mg: Yksi tabletti sisältää 365 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

25 mg: Vaaleankeltaisia tai keltaisia, pyöreitä, halkaisijaltaan noin 6,0 mm olevia päällystämättömiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "FC" ja "1" jakourteen molemmin puolin ja joiden toisella puolella ei ole merkintää.

100 mg: Vaaleankeltaisia tai keltaisia, pyöreitä, halkaisijaltaan noin 10,0 mm olevia päällystämättömiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "FC" ja "3" jakourteen molemmin puolin ja joiden toisella puolella ei ole merkintää.

200 mg: Vaaleankeltaisia tai keltaisia, kapselin muotoisia, pituudeltaan noin 17,0 mm ja leveydeltään noin 8,0 mm olevia päällystämättömiä tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä "F" ja "C" sekä kolme jakouurretta ja joiden toisella puolella on merkintä "7" sekä kolme jakouurretta.

25 mg: Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

100 mg: Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

200 mg: Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hoitoresistentti skitsofrenia

Clozapine Accord -hoito on tarkoitettu hoitoresistenteille skitsofreniapotilaille ja skitsofreniapotilaille, joille muut psykoosilääkkeet, atyyppiset psykoosilääkkeet mukaan lukien, aiheuttavat vakavia neurologisia häiriövaikutuksia, joita ei voida hoitaa.

Hoitoresistenssi määritellään tyydyttävän kliinisen paranemisen puuttumiseksi huolimatta siitä, että on riittävän suurina annoksina ja riittävän pitkään käytetty vähintään kahta eri psykoosilääkettä, atyyppiset psykoosilääkkeet mukaan lukien.

Vain 25 ja 100 mg tabletit:

Psykoosi Parkinsonin taudin yhteydessä

Clozapine Accord on tarkoitettu myös Parkinsonin taudin yhteydessä esiintyvien psykoottisten häiriöiden hoitoon silloin, kun standardihoito on epäonnistunut.>

**Klotsapiinia saavat määrätä psykiatrian erikoislääkärit; psykiatrian sairaaloissa, keskuslaitoksissa tai psykiatrian erikoissairaanhoidon avohoitoyksiköissä toimivat lääkärit sekä lääkärit, jotka ovat hyvin perehtyneitä psykkisten sairauksien hoitoon klotsapiinilla ja**

**haittavaikutusten seurantaan. Käyttöaiheella Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi valmistetta saavat määrätä myös neurologian erikoislääkärit. Klotsapiinia saa määrätä enintään sen määrän mitä tarvitaan kahden verikontrollin välillä.**

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Annostus on sovittava yksilöllisesti. Kullakin potilaalla tulee käyttää pienintä tehokasta annosta. Jos annokset eivät ole toteutettavissa/käytännöllisiä tällä vahvuudella, tämän lääkevalmisteen muita vahvuuksia on saatavana. Hypotension, kouristusten ja sedaation riskin vähentämiseksi annoksen varovainen titraus ja annoksen jakaminen useampaan lääkkeenottokertaan on välttämätöntä.

Clozapine Accord-hoito tulee aloittaa vain, jos potilaan valkosoluarvo  $\leq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\leq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ovat standardoidulla normaalialueella.

Annoksen tarkistaminen on aiheellista potilailla, jotka saavat myös sellaisia lääkkeitä, joilla on Clozapine Accord-valmisteen kanssa farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Näitä ovat esim. bentsodiatsepiinit tai selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (ks. kohta 4.5).

### Vaihto aikaisemmasta psykoosilääkehoidosta klotsapiiniin

Yleinen suositus on, ettei klotsapiinia tule käyttää yhdessä muiden psykoosilääkkeiden kanssa. Kun klotsapiinihoito aiotaan aloittaa potilaalle, jota hoidetaan oraalilla psykoosilääkkeillä, on suositeltavaa lopettaa muu psykoosilääkehoito ensin pienentämällä annostusta asteittain.

Seuraavia annostuksia suositetaan:

### Hoitoresistentit skitsofreniapotilaat

#### *Aloituseros*

12,5 mg kerran tai kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 25 mg kerran tai kaksi kertaa toisena päivänä. Mikäli siedettävyyden on hyvä, vuorokausiannosta voidaan hitaasti suurentaa 25–50 mg:n lisäyksin siten, että annostaso 300 mg/vrk saavutetaan 2–3 viikossa. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan tarvittaessa edelleen suurentaa 50–100 mg:n lisäyksin kaksi kertaa tai mieluiten kerran viikossa.

#### *Terapeuttinen annosalue*

Antipsykoottinen teho saadaan useimmilla potilailla annostuksella 200–450 mg/vrk annettuna useampana annoksena. Vuorokausiannos voidaan jakaa epätasaisesti siten, että suurempi osuus annetaan nukkumaan mennessä.

#### *Enimmäisannos*

Täyden terapeuttisen hyödyn saamiseksi jotkut potilaat saattavat tarvita suurempia annoksia. Näissä tapauksissa hyvin harkitut annoksen lisäykset (jotka eivät ylitä 100 mg:aa) ovat sallittuja enimmäisannokseen 900 mg/vrk asti. Haittavaikutusten (erityisesti kouristusten) mahdollinen lisääntyminen on kuitenkin otettava huomioon käytettäessä annoksia, jotka ylittävät 450 mg/vrk.

#### *Ylläpitoannos*

Kun maksimaalinen terapeuttinen hyöty on saavutettu, useat potilaat voidaan tehokkaasti hoitaa pienemmillä annoksilla. Tämän takia suositetaan annoksen varovaista titrausta alaspäin. Hoitoa tulee jatkaa vähintään 6 kuukauden ajan. Jos vuorokausiannos ei ylitä 200 mg:aa, yksi annos illalla saattaa olla sopiva.

#### *Hoidon lopettaminen*

Mikäli klotsapiinihoito lopetetaan suunnitelmallisesti, suositetaan annoksen asteittaista pienentämistä

1–2 viikon aikana. Mikäli hoito joudutaan lopettamaan äkillisesti, potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti lopettamiseen liittyvien oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.4).

#### *Hoidon uudelleen aloittaminen*

Jos potilaan viimeksi ottamasta klotsapiiniannoksesta on kulunut yli 2 päivää, hoito tulee aloittaa uudelleen annostuksella 12,5 mg kerran tai kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, voidaan kokeilla annoksen titraamista terapeuttiselle tasolle nopeammin kuin mitä on suositettu aloittaessa hoitoa ensimmäistä kertaa. Äärimmäistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa aloitettaessa hoitoa uudelleen sellaisella potilaalla, jolle aloitusannos on aiheuttanut hengitys- tai sydämenpysähdyksen (ks. kohta 4.4), mutta jonka annos on sen jälkeen voitu nostaa terapeuttiselle tasolle.

Vain 25 ja 100 mg tabletit:

#### *Psykoottiset häiriöt, joita ilmenee Parkinsonin taudin aikana, kun standardihoito on epäonnistunut*

##### *Aloitusannos*

Aloitusannos on korkeintaan 12,5 mg/vrk, ja se otetaan illalla. Sen jälkeen annosta suurennetaan korkeintaan kahdesti viikossa 12,5 mg:n lisäyksin. Näin 50 mg:n enimmäisannos saavutetaan aikaisintaan toisen viikon lopulla. Kokonaisvuorokausiannos tulee antaa mieluiten yhtenä annoksena illalla.

##### *Terapeuttinen annosalue*

Tehokas keskimääräinen annos on yleensä 25–37,5 mg/vrk. Jos vähintään viikon kestänyt hoito annostasolla 50 mg ei tuota tyydyttävää hoitovastetta, annosta voidaan suurentaa varovasti 12,5 mg:n lisäyksellä viikossa.

##### *Enimmäisannos*

Annos 50 mg/vrk tulee ylittää vain poikkeustapauksissa, ja maksimiannosta 100 mg/vrk ei saa koskaan ylittää.

Annoksen suurentamista tulee rajoittaa tai siitä tulee luopua, jos ilmenee ortostaattista hypotensiota, voimakasta sedaatiota tai sekavuutta. Verenpainetta tulee seurata ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

##### *Ylläpitoannos*

Kun psykoottisia oireita ei ole ollut vähintään kahteen viikkoon, voidaan parkinsonlääkitystä lisätä, jos se on motorisen statuksen perusteella aiheellista. Jos tämä johtaa psykoottisten oireiden uusiutumiseen, voidaan klotsapiiniannosta suurentaa 12,5 mg:n lisäyksin viikossa maksimiannoksen ollessa 100 mg/vrk kerralla otettuna tai kahteen annokseen jaettuna (ks. edellä).

##### *Hoidon lopettaminen*

Annoksen pienentäminen 12,5 mg kerrallaan vähintään viikon (mieluiten kahden viikon) pituisella ajanjaksolla on suositeltavaa.

Hoito tulee keskeyttää heti, jos ilmenee neutropeniaa tai agranulosytoosia (ks. kohta 4.4). Potilaan huolellinen psykiatrinen tarkkailu on tässä tilanteessa tärkeää, koska oireet voivat ilmaantua nopeasti uudelleen.>

#### *Erityisryhmät*

##### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tulee käyttää klotsapiinia varoen, ja maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti laboratoriotesteillä (ks. kohta 4.4).

##### *Pediatriset potilaat*

Pediatria tutkimuksia ei ole tehty. Klotsapiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 16-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sitä ei tule käyttää tässä potilasryhmässä, ennen kuin tietoa on saatavilla enemmän.

#### *60-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat*

Hoidon aloittamista erityisen pienellä annoksella (12,5 mg annettuna kerran ensimmäisenä päivänä) ja annoksen suurentamisen rajoittamista 25 mg:aan vuorokaudessa suositetaan.

#### Antotapa

Clotzapine Accord otetaan suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaalta ei voida ottaa säännöllisiä verinäytteitä.
- Aikaisempi toksinen tai idiosynkraattinen granulositypenia/agranulosityoosi (paitsi aikaisemman kemoterapian aiheuttama granulositypenia/agranulosityoosi).
- Aikaisempi klotsapiinin aiheuttama agranulosityoosi.
- Klotsapiinihoitoa ei saa aloittaa samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus aiheuttaa agranulosityoosia. Pitkävaikutteisten psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.
- Häiriintynyt luumyrimen toiminta.
- Epilepsia, joka ei ole hallinnassa.
- Alkoholin aiheuttamat ja muut toksiset psykoosit, lääkeainemyrkytykset ja koomatilat.
- Verenkiertokollapsi ja/tai keskushermostolama syystä riippumatta.
- Vaikea munuais- tai sydänsairaus (esim. sydänlihastulehdus).
- Aktiivinen maksasairaus, johon liittyy pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta; paheneva maksasairaus, maksan vajaatoiminta.
- Paralyyttinen ileus.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Agranulosityoosi

Clozapine Accord voi aiheuttaa agranulosityoosia. Agranulosityoosin esiintymistiheys ja agranulosityoosin saaneiden kuolleisuus on vähentynyt huomattavasti sen jälkeen, kun valkosoluarvoja ja neutrofiilien absoluuttista määrää alettiin seurata. Seuraavat varotoimenpiteet ovat tämän vuoksi pakollisia ja niistä tulee huolehtia virallisten suositusten mukaisesti.

Klotsapiinihoitoon liittyvien riskien vuoksi sen käyttö tulee rajoittaa potilaisiin, joilla hoito on kohdan 4.1 mukaan aiheellinen ja:

- joilla valkosoluarvot ovat aluksi normaalit (valkosolut  $\leq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\leq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ja
- joilla valkosolut ja absoluuttinen neutrofiilien määrä voidaan määrittää viikoittain säännöllisesti ensimmäisten 18 viikon ajan ja vähintään neljän viikon välein sen jälkeen. Seurannan tulee jatkua koko hoidon ajan ja neljä viikkoa klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Ennen klotsapiinihoidon aloittamista potilaille on tehtävä verikokeet (ks. ”agranulosityoosi”) ja lääkärintutkimus ja anamneesi täytyy selvittää. Potilaat, joilla on todettu sydänsairaus tai lääkärintutkimuksissa huomataan poikkeava sydämen toiminta, tulee ohjata asiantuntijalle jatkotutkimuksiin, joihin saattaa kuulua EKG ja potilasta tulee hoitaa vain, jos hoidon odotettu hyöty on selvästi suurempi kuin riskit (ks. kohta 4.3). Hoitavan lääkärin tulisi harkita EKG:n ottamista ennen hoidon aloittamista.

Lääkettä määräävien lääkäreiden on tarkoin noudatettava vaadittuja turvatoimenpiteitä.

Ennen hoidon aloittamista lääkärin on varmistettava parhaan kykynsä mukaan, ettei potilaalla ole aiemmin ollut klotsapiinin aiheuttamaa hematologista haittavaikutusta, joka on vaatinut hoidon keskeyttämisen. Lääkettä ei tule määrätä kerrallaan pidemmäksi aikaa kuin kahden veriarvojen määrittämisen väli on.

Clozapine Accord on lopetettava heti, jos valkosoluarvo on alle  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä alle  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) milloin tahansa klotsapiinihoidon aikana. Jos Clozapine Accord -hoito on keskeytetty joko matalan valkosoluarvon tai absoluuttisen neutrofiilien määrän vähyyden vuoksi, ei potilaalle saa antaa klotsapiinia uudestaan.

Klotsapiinihoitoa saavaa potilasta tulee muistuttaa jokaisella käynnillä ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin välittömästi minkä tahansa infektion ilmaantuessa. Erityistä huomiota tulee kiinnittää flunssankaltaisiin oireisiin, kuten kuumeeseen tai kurkkukipuun ja muihin infektion merkkeihin, jotka voivat olla merkkejä neutropeniasta. Potilaille ja heitä hoitaville tulee kertoa, että verisoluarvot tulee tarkistaa välittömästi, jos mitään näistä oireita ilmenee. Lääkettä määrääviä neuvotaan pitämään kirjaa kaikkien potilaiden veriarvoista ja huolehtimaan siitä, ettei näille potilaille anneta vahingossa lääkettä uudestaan.

Potilaita, joilla on ollut jokin primaarinen luuytimen häiriö, voidaan hoitaa vain, jos hyöty katsotaan riskiä suuremmaksi. Ennen klotsapiinihoidon aloittamista hematologin on arvioitava nämä potilaat tarkkaan.

Hoidon aloittamista tulee harkita tarkkaan potilaille, joiden valkosoluarvo on pieni hyvänlaatuisen etnisen neutropenian takia. Klotsapiinihoito voidaan aloittaa hematologin suostumuksella.

#### Valkosolujen ja absoluuttisen neutrofiilien määrän seuranta

Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta tulee tehdä 10 vuorokauden sisällä ennen klotsapiinihoidon aloittamista sen varmistamiseksi, että lääkettä annetaan ainoastaan potilaille, joiden valkosolujen määrä ja absoluuttinen neutrofiilien määrä on normaali (valkosolujen määrä  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )). Klotsapiinihoidon aloittamisen jälkeen on valkosolujen määrää ja absoluuttista neutrofiilien määrää säännöllisesti tarkkailtava viikoittain ensimmäisten 18 viikon ajan ja vähintään neljän viikon välein sen jälkeen.

Seurantaa on jatkettava koko hoidon ajan ja 4 viikkoa sen jälkeen, kun klotsapiinihoito on lopetettu kokonaan tai kunnes veriarvot ovat normalisoituneet (ks. alla ”Pieni valkosolujen määrä ja/tai absoluuttinen neutrofiilien määrä”). Jokaisella vastaanottokäynnillä potilasta on muistutettava siitä, että hänen tulee ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin heti, jos ilmenee jokin infektio, kuumetta, kurkkukipua tai muita flunssan kaltaisia oireita. Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta tulee tehdä heti, jos infektion oireita tai merkkejä ilmenee.

#### Pieni valkosolujen määrä ja/tai absoluuttinen neutrofiilien määrä

Jos valkosoluarvo laskee klotsapiinihoidon aikana tasolle  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) –  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä tasolle  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) –  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), on veriarvot määritettävä vähintään kahdesti viikossa, kunnes potilaan valkosoluarvot stabiloituvat vähintään tasolle  $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) tai korkeammalle ja absoluuttinen neutrofiilien määrä tasolle  $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) tai korkeammalle.

Clozapine Accord -hoito on keskeytettävä heti valkosolujen määrän laskiessa alle  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) tai absoluuttisen neutrofiilien määrän laskiessa alle  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) klotsapiinihoidon aikana. Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta on tällöin tehtävä päivittäin ja potilasta on seurattava tarkkaan flunssankaltaisten oireiden tai muiden infekioon viittaavien oireiden varalta.

Veriarvojen tarkistamista suorittamalla kaksi määrittystä kahtena peräkkäisenä päivänä suositetaan. Klotsapiinihoito tulee kuitenkin lopettaa ensimmäisen määrittämisen jälkeen.

Klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen veriarvojen seurantaan tarvitaan, kunnes veriarvot ovat normalisoituneet.

**Taulukko 1**

Veriarvot		Toimintaohjeet
Valkosolut/mm <sup>3</sup> (/l)	Absoluuttinen neutrofiilien määrä/mm <sup>3</sup> (/l)	
≤ 3500 (≤ 3,5 x 10 <sup>9</sup> )	≤ 2000 (≤ 2,0 x 10 <sup>9</sup> )	Klotsapiinihoitoa jatketaan
≥ 3000 – < 3500 (≥ 3,0 x 10 <sup>9</sup> – < 3,5 x 10 <sup>9</sup> )	≥ 1500 – < 2000 (≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> – < 2,0 x 10 <sup>9</sup> )	Klotsapiinihoitoa jatketaan ja verinäytteet otetaan kahdesti viikossa, kunnes veriarvot stabiloituvat tai lähtevät nousuun.
< 3000 (< 3,0 x 10 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1,5 x 10 <sup>9</sup> )	Klotsapiinihoito on lopetettava heti ja verinäytteet otettava päivittäin, kunnes veriarvot normalisoituvat. Potilasta on tarkkailtava infektion varalta. Älä aloita lääkettä potilaalle uudestaan.

**Jos klotsapiinihoito on lopetettu ja joko valkosolujen määrä laskee alle 2000/mm<sup>3</sup> (2,0 x 10<sup>9</sup>/l) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä alle 1000/mm<sup>3</sup> (1,0 x 10<sup>9</sup>/l), tulee kokeneen he matologin ohjata hoitoa.**

#### Hoidon keskeyttäminen hematologisista syistä

Potilaille, joiden Clozapine Accord -hoito on lopetettu valkosolujen määrän tai absoluuttisen neutrofiilien määrän vähenemisen takia (ks. yllä), klotsapiinihoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Lääkettä määrääviä neuvotaan pitämään kirjaa kaikkien potilaiden veriarvoista ja huolehtimaan siitä, ettei näille potilaille anneta vahingossa lääkettä uudestaan.

#### Hoidon keskeyttäminen muista syistä

Potilaille, joita on hoidettu klotsapiinilla yli 18 viikkoa ja joiden hoito on keskeytetty yli 3 vuorokaudeksi mutta alle 4 viikoksi, on tehtävä valkosolujen laskenta ja absoluuttisen neutrofiilien määrän laskenta viikoittain vielä 6 viikon ajan. Jos hematologista poikkeavuutta ei ilmaannu, voidaan vähintään 4 viikon välein tapahtuva seuranta aloittaa uudelleen. Jos klotsapiinihoito on keskeytetty 4 viikoksi tai yli, vaaditaan viikoittaista verenkuvan seuranta seuraavan 18 hoitoviikon ajan, ja annos on titrattava uudelleen (ks. kohta 4.2).

#### Muut varotoimet

##### Tämä valmiste sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### Eosinofilia

**Eosinofiliatapauksissa** klotsapiinihoidon lopettamista suositetaan, jos eosinofiilien määrä ylittää arvon 3000/mm<sup>3</sup> (3,0 x 10<sup>9</sup>/l). Hoito voidaan aloittaa uudestaan vasta, kun eosinofiilien määrä on laskenut alle 1000/mm<sup>3</sup> (1,0 x 10<sup>9</sup>/l).

##### Trombosytopenia

**Trombosytopeniatapauksissa** klotsapiinihoidon lopettamista suositetaan, jos trombosyyttien määrä laskee alle 50 000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/l).

### Sydän- ja verisuonitaudit

**Ortostaattista hypotensiota**, johon voi liittyä pyörtyminen, saattaa esiintyä klotsapiinihoidon aikana. Harvinaisissa tapauksissa kollapsi voi olla syvä, ja siihen saattaa liittyä sydämen ja/tai hengityksen pysähtyminen. Tällaisten tapausten esiintyminen on todennäköisempää silloin, kun käytetään samanaikaisesti bentsodiatsepiineja tai muita psykotrooppisia lääkkeitä (ks. kohta 4.5) ja silloin, kun annosta titrataan nopeasti hoidon alkuvaiheessa. Hyvin harvoissa tapauksissa oireet voivat ilmaantua jo ensimmäisen annoksen jälkeen. Tämän vuoksi klotsapiinihoito on aloitettava huolellisessa lääkärin valvonnassa. Parkinson-potilaiden verenpainetta pysty- ja makuuasennossa tulee seurata ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Turvallisuustietokantojen analyysi viittaa siihen, että klotsapiinin käyttöön liittyy lisääntynyt **sydänlihastulehduksen** riski erityisesti kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana mutta myös myöhemmin. Joissakin tapauksissa sydänlihastulehdus on johtanut kuolemaan. Myös **sydänpussitulehdusta / nestettä sydänpussissa ja kardiomyopatiaa** on ilmoitettu klotsapiinihoidon yhteydessä. Näissäkin ilmoituksissa on mukana kuolemantapauksia.

Sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa tulee epäillä, jos potilaalla on pysyvää takykardiaa levossa, etenkin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja/tai palpitaatiota, rytmihäiriöitä, rintakipua ja muita sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavia oireita. Muita mahdollisia oireita edellä mainittujen lisäksi voivat olla flunssankaltaiset oireet. Klotsapiinihoito tulee keskeyttää heti, jos epäillään sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa ja potilas tulee heti ohjata kardiologille.

Potilailla, joilla on todettu klotsapiinihoidon yhteydessä kardiomyopatia, saattaa kehittyä hiippaläpän vuoto. Hiippaläpän vuotoa on raportoitu kardiomyopatiatapauksissa klotsapiinihoidon yhteydessä. Nämä hiippaläpän vuototapaukset raportoitiin joko lievinä tai keskivaikeina mitraalivuotoina sydämen kaksiuulotteisella kaikukuvauksella todennettuna (2DEcho) (ks. kohta 4.8).

Jos klotsapiini aiheuttaa potilaalle sydänlihastulehduksen tai kardiomyopatian, ei klotsapiinia saa antaa uudestaan.

### Sydäninfarkti

Markkinoilletulon jälkeen klotsapiinin käytön yhteydessä on lisäksi ilmoitettu esiintyvän **sydäninfarkteja**, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia. Syy-yhteyden osoittaminen on ollut hankalaa valtaosassa tapauksista jo ennestään esiintyneistä sydänsairauksista ja mahdollisista muista syistä johtuen.

### QT-ajan pidentyminen

Kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä, varovaisuuteen on syytä, jos potilaalla on todettu sydän- ja verisuonitauti tai jos hänen lähisuvussa on esiintynyt **QT-ajan pidentymistä**.

Kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, on varovaisuus tarpeen määrättäessä klotsapiinia yhdessä tunnetusti QTc-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

### Aivoverisuoniperäiset haittavaikutukset

Erällä epätyypillisillä antipsykooteilla suoritetuissa, satunnaistetuissa ja lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että dementiaa sairastavien potilaiden riski **aivoverenkiertoon liittyville haittavaikutuksille** oli noin kolminkertainen. Tämän kohonneen riskin mekanismia ei tunneta, eikä suurentunutta riskiä voida poissulkea muidenkaan epätyypillisten antipsykoottien tai muiden potilasryhmien osalta. Varovaisuuteen on syytä, kun klotsapiinia käytetään potilaille, joilla on aivohalvauksen riskitekijöitä.

### Tromboembolian riski

Koska klotsapiini saattaa aiheuttaa **tromboemboliaa**, potilaiden immobilisaatiota tulee välttää.



Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, on kaikki mahdolliset VTE-riskitekijät tunnistettava ennen klotsapiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana, ja ryhdyttävä ennaltaehkäiseviin toimiin.

#### Kouristuskohdaukset

Epilepsiapotilaita tulee seurata huolellisesti klotsapiinihoidon aikana, koska annoksesta riippuvia kouristuksia on ilmoitettu. Tällaisissa tapauksissa annosta tulee pienentää (ks. kohta 4.2) ja antikonvulsiivinen hoito aloittaa tarvittaessa.

#### Antikolinergiset vaikutukset

Klotsapiinilla on antikolinergisiä vaikutuksia, ja se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia kaikkialla elimistössä. Tämän vuoksi **eturauhasen liikakasvusta** tai **ahdas kulmaglaukoomasta** kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Ilmeisesti antikolinergisten ominaisuuksiensa vuoksi klotsapiiniin on liittynyt vaikeusasteeltaan vaihtelevaa **suoliston peristaltiikan huononemista** vaihdellen **ummetuksesta suoliobstruktion, ulosteen pakkautumiseen, paralyyttiseen ileukseen** megakooloniin ja suolistoinfarktiin/suoli-iskemiaan (ks. kohta 4.8). Harvoissa tapauksissa nämä ovat johtaneet kuolemaan. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos potilas saa samanaikaisesti lääkitystä, jonka tiedetään aiheuttavan ummetusta (erityisesti antikolinergiset lääkkeet kuten eräät psykoosilääkkeet, masennuslääkkeet ja parkinsonlääkkeet), tai hänellä on ollut paksusuolisairaus tai hänelle on tehty alavatsan alueen leikkaus, koska ne voivat pahentaa tilannetta. On tärkeää, että ummetus otetaan huomioon ja sitä hoidetaan aktiivisesti.

#### Kuume

Klotsapiinihoidon aikana potilailla saattaa olla **ohime ne vää lämmön nousua** yli 38 °C. Lämmön nousu on yleisintä hoidon ensimmäisten 3 viikon kuluessa. Kuume on yleensä hyvänlaatuista. Siihen saattaa joskus liittyä valkosolujen määrän kasvaminen tai väheneminen. Kuumeinen potilas on tutkittava huolella taustalla olevan infektion mahdollisuuden tai agranulosytoosin kehittymisen poissulkemiseksi. Jos kuume on korkea, on **pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän** mahdollisuutta harkittava. Mikäli pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän diagnoosi varmistuu, tulee klotsapiinihoito keskeyttää välittömästi ja aloittaa tarpeelliset lääketieteelliset hoitotoimet.

#### Kaatumiset

Klotsapiini voi aiheuttaa kouristuksia, uneliaisuutta, posturaalista hypotensiota sekä motorista ja sensorista epävakaisuutta, jotka voivat johtaa kaatumisiin ja niiden seurauksena murtumien tai muiden vammojen syntyyn. Potilaiden, joilla on sairauksia, tiloja tai lääkityksiä, jotka voivat voimistaa näitä vaikutuksia, kaatumisriski on arvioitava aloitettaessa hoito psykoosilääkkeellä. Pitkäaikaista psykoosilääkehoitoa saavien potilaiden kaatumisriskiä on arvioitava toistuvasti.

#### Metaboliset muutokset

Epätavallisten antipsykoottisten lääkkeiden käytön, klotsapiini mukaan lukien, on havaittu olevan yhteydessä metabolisiin muutoksiin jotka saattavat lisätä sydän- ja verisuonitautien / aivoverisuoniperäisten häiriöiden riskiä. Tällaisia metabolisia muutoksia ovat muun muassa hyperglykemia, dyslipidemia ja painon nousu. Vaikka epätavalliset antipsykoottiset lääkkeet voivat aiheuttaa joitain metabolisia muutoksia, jokaisella tällaisella lääkkeellä on omat spesifiset ominaisuutensa.

#### *Hyperglykemia*

Harvinaisissa tapauksissa klotsapiinihoidon aikana on esiintynyt glukoosin sietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista. Tämän mahdollisen yhteyden mekanismi ei ole vielä selvillä. Vaikeita hyperglykemiaa, joihin on liittynyt ketoasidoosia tai hyperosmolaarinen kooma, on havaittu erittäin harvoin potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut hyperglykemiaa, ja jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Tapauksissa, joissa seurantatietoja on käytettävissä, glukoosin sietokyky korjaantui useimmiten klotsapiinin lopettamisen myötä, ja klotsapiinin aloittaminen uudelleen sai aikaan sietokyvyn heikkenemisen uudelleen. Potilaita, joiden on aikaisemmin

diagnosoitu sairastavan diabetes mellitusta ja joille aloitetaan hoito epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee tarkkailla säännöllisesti veren sokeritasapainon heikentymisen varalta.

Potilailta, joilla on diabetes mellituksen riskitekijöitä (esim. ylipaino, suvussa esiintynyt diabetes) ja joille ollaan aloittamassa hoitoa epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee mitata paastoverensokeri hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana. Potilailta, joille kehitty hyperglykemian oireita hoidettaessa heitä epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee mitata paastoverensokeri. Joissain tapauksissa verensokeri on normalisoitunut, kun hoito epätyypillisillä antipsykooteilla on lopetettu; joillain potilailla on kuitenkin jouduttu jatkamaan diabeteslääkitystä, vaikka epäilty hyperglykemiaa aiheuttanut lääkehoito olisi keskeytetty. Klotsapiinihoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joilla hyperglykemian aktiivinen lääkehoito ei ole tuottanut tulosta.

### *Dyslipidemia*

Epätyypillisillä antipsykooteilla, klotsapiini mukaan lukien, hoidetuilla potilailla on havaittu esiintyvän ei-toivottuja muutoksia veren rasva-arvoissa. Klotsapiinia käyttävien potilaiden veren rasva-arvoja suositellaan seurattavan sekä hoidon alussa että säännöllisesti hoidon aikana.

### *Painon nousu*

Epätyypillisillä antipsykooteilla, klotsapiini mukaan lukien, hoidetuilla potilailla on havaittu esiintyvän painon nousua. Kliininen painon seuranta on suositeltavaa.

### Rebound-ilmiö, vieroitusoireet

Akutteja oireita on raportoitu klotsapiinihoidon äkillisen lopettamisen jälkeen, minkä takia suositetaan hoidon asteittaista lopettamista. Jos äkillinen lopettaminen on välttämätöntä (esim. leukopenian vuoksi), potilasta tulee seurata huolellisesti psykoottisten oireiden uudelleen ilmaantumisen varalta sekä kolinergiseen rebound-ilmiöön liittyvien oireiden, kuten voimakkaan hikoilun, päänsäryn, pahoinvoinnin, oksentelun ja ripulin varalta.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Potilaille, joilla on vakaa maksasairaus, voidaan antaa klotsapiinihoitoa, mutta maksan toimintakokeita on heillä seurattava säännöllisesti. Potilaille, joille klotsapiinihoidon aikana kehitty **maksan vajaatoimintaan** viittaavia oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua ja/tai ruokahaluttomuutta, tulee tehdä maksan toimintakokeet. Jos arvojen nousu on kliinisesti merkittävä (yli 3 kertaa normaaliarvon ylärajan) tai jos esiintyy ikterusta, tulee klotsapiinihoito lopettaa. Hoito voidaan aloittaa uudelleen (ks. ”Hoidon uudelleen aloittaminen” kohdassa 4.2) vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat normalisoituneet. Näissä tapauksissa maksan toimintaa on seurattava huolella klotsapiinihoidon uudelleen aloittamisen jälkeen.

#### *60-vuotiaat ja vanhemmat potilaat*

60-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla hoito suositetaan aloitettavaksi pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.2).

Klotsapiinihoito saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota ja takykardiaa, joka voi olla pitkäkestoista. 60-vuotiaat ja vanhemmat potilaat, etenkin sellaiset, joilla on heikentynyt kardiovaskulaarinen toiminta, saattavat olla alttiimpia näille vaikutuksille.

60-vuotiaat ja vanhemmat potilaat saattavat myös olla erityisen alttiita klotsapiinin antikolinergisille vaikutuksille, kuten virtsaummelle ja ummetukselle.

### Lisääntynyt kuolleisuus dementiaa sairastavilla vanhuksilla

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla, dementiaa sairastavilla vanhuksilla on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Clozapine Accord -valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Yhteiskäytön vasta-aiheet

Sellaisia lääkkeitä, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus heikentää luuytimen toimintaa, ei tule käyttää samanaikaisesti Clozapine Accord -valmisteen kanssa (ks. kohta 4.3).

Pitkävaikutteisia depot-muotoisia psykoosilääkkeitä (joilla on myelosuppressiivisiä vaikutuksia) ei tule käyttää samanaikaisesti Clozapine Accord -valmisteen kanssa, koska niitä ei voida tarpeen vaatiessa poistaa elimistöstä nopeasti, esim. neutropenian yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Alkoholia ei tule käyttää samanaikaisesti klotsapiinin kanssa mahdollisen sedaatiovaikutuksen voimistumisen vuoksi.

##### Annostuksen muuttamiseen liittyvät varotoimet

Klotsapiini saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten narkoottisten aineiden, antihistamiinien ja bentsodiatsepiinien, keskushermostovaikutuksia. Erityistä varovaisuutta suositetaan noudatettavaksi aloitettaessa klotsapiinihoito potilaille, jotka saavat bentsodiatsepiineja tai joitain muita psykotrooppisia aineita. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verenkiertokollapsi, joka voi harvinaisissa tapauksissa olla syvä ja saattaa johtaa sydämen ja/tai hengityksen pysähtymiseen. Ei tiedetä voidaanko verenkierto- tai hengityskollapsi välttää annostusta muuttamalla.

Varovaisuutta on additiivisten vaikutusten mahdollisuuden vuoksi syytä noudattaa silloin, kun klotsapiinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla on antikolinergisiä, hypotensiivisiä tai hengitystä lamaavia vaikutuksia.

Anti-alfa-adrenergisten ominaisuuksiensa vuoksi klotsapiini saattaa vähentää noradrenaliinin tai muiden pääasiassa alfa-adrenergisesti vaikuttavien aineiden verenpainetta kohottavaa vaikutusta sekä muuttaa adrenaliinin vaikutuksen paineeseen päinvastaiseksi.

Klotsapiinin pitoisuus voi suurentua, jos samanaikaisesti käytetään lääkkeitä, joiden tiedetään estävän joidenkin sytokromi P450-isoentsyymien aktiivisuutta, ja klotsapiinin annosta voi olla tarpeen pienentää haittavaikutusten ehkäisemiseksi. Tämä on tärkeämpää CYP1A2:n estäjien, kuten kofeiinin (ks. alla), peratsiinin ja selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän fluvoksamiinin kohdalla. Jotkin serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten fluoksetiini, paroksetiini ja vähemmässä määrin sertraliini, ovat CYP2D6:n estäjiä, minkä johdosta niiden merkittävät farmakokineettiset interaktiot klotsapiinin kanssa ovat vähemmän todennäköisiä. Vastaavasti farmakokineettiset interaktiot CYP3A4:n estäjien, kuten atsoliantimyykoottien, simetidiinin, erytromysiinin ja proteaasinestäjien, kanssa ovat epätodennäköisiä, joskin joitain tapauksia on ilmoitettu. Hormoniekhäisyvalmisteet (estrogenin ja progesteronin yhdistelmävalmisteet sekä progesteroni yksinään) ovat CYP1A2:n, CYP3A4:n ja CYP2C19:n estäjiä. Siksi hormoniekhäisyvalmisteiden aloitus tai lopetus saattavat vaatia klotsapiiniannoksen muuttamista yksilöllisen lääkitystarpeen mukaan. Klotsapiinin annostusta voi olla tarpeen muuttaa silloin, kun kofeiinipitoisten juomien käyttö muuttuu, koska kofeiini suurensi klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja pitoisuus aleni lähes 50 % viiden päivän kofeiinittoman jakson aikana. Jos tupakointi lopetetaan äkillisesti, plasman klotsapiinipitoisuus voi kohota ja johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

Klotsapiiniin liittyvien haittatapahtumien riskiä mahdollisesti kohottavasta sitalopraamin ja klotsapiinin välisestä yhteisvaikutuksesta on raportoitu tapauksia. Tämän yhteisvaikutuksen luonnetta ei ole täysin selvitetty.

Samanaikainen käyttö tunnettujen sytokromi P450-entsyymien induktorien kanssa voi pienentää klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja heikentää klotsapiinin tehoa. Lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan sytokromi P450-entsyymien aktiivisuutta ja joilla on ilmoitettu yhteisvaikutuksia

klotsapiinin kanssa, ovat esim. karbamatsepiini (ei pidä käyttää yhdessä klotsapiinin kanssa sen mahdollisesti myelosuppressiivisen vaikutuksen johdosta), fenytoiini ja rifampisiini. Tunnetut CYP1A2:n indusoidijat, kuten omepratsoli, voivat laskea klotsapiinitasoa. Klotsapiinin mahdollinen tehon aleneminen tulee ottaa huomioon yhteiskäytössä näiden lääkeaineiden kanssa.

#### Muut

Litiumin ja muiden keskushermostoaktiivisten aineiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kehittymisen riskiä.

Harvinaisena on ilmoitettu vakavia kouristuskohtauksia, mukaan lukien kouristusten alkamista potilailla, joilla ei ole epilepsiaa, sekä yksittäisiä deliriumtapauksia silloin, kun klotsapiinia on annettu samanaikaisesti valproiinihapon kanssa. Nämä vaikutukset johtuvat mahdollisesti farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta, jonka mekanismia ei ole selvitetty.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka saavat samanaikaista muita sytokromi P450-isotsyymejä estäviä tai indusioivia lääkeaineita Trisyklisillä masennuslääkkeillä, fenotiatsiinilla ja tyypin 1c-rytmihäiriölääkkeillä, joiden tiedetään sitoutuvan sytokromi P450 2D6:een, ei ole tähän mennessä havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, on varovaisuus tarpeen määrättäessä klotsapiinia yhdessä tunnetusti QTc-aikaa pidentävien tai elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa.

Taulukossa 2 alla on esitetty klotsapiinin tärkeimmiksi arvioidut lääkeaineinteraktiot. Taulukko ei ole kaiken kattava.

**Taulukko 2:** Listaus klotsapiinin tavallisimmista lääkeaineinteraktioista

Lääke	Yhteisvaikutukset	Huomautukset
Luuytimen toimintaa heikentävät lääkeaineet (esim. karbamatsepiini, kloramfenikoli), sulfonamidit (esim. sulfametoksatsoli), pyratsolonianalgeetit (esim. fenyylibutatsoni), penisillamiini, sytotoksiset aineet ja psykoosilääkkeiden pitkävaikutteiset depot-injektiot	Yhteisvaikutus lisää luuytimen toiminnan heikentymisen riskiä ja vakavuutta.	Klotsapiinia <b><u>ei tule käyttää</u></b> yhdessä muiden aineiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti estävän luuytimen toimintaa (ks. kohta 4.3).
Bentsodiatsepiinit	Yhteiskäyttö saattaa lisätä verenkiertokollapsin riskiä, mikä saattaa johtaa sydämen ja/tai hengityksen pysähtymiseen.	Vaikka tapahtuma on harvinainen, tulee noudattaa varovaisuutta käytettäessä näitä aineita yhdessä. Raporttien perusteella hengityslama ja verenkiertokollapsi ilmaantuvat todennäköisemmin yhteiskäytön alussa tai kun klotsapiini lisätään vakiintuneeseen bentsodiatsepiinihoitoon.
Antikolinergit	Klotsapiini vahvistaa näiden aineiden tehoa antikolinergisen aktiivisuutensa vuoksi.	Seuraa, esiintyykö potilailla antikolinergisiä haittavaikutuksia esim. ummetusta etenkin, jos antikolinergejä käytetään voimistuneen syljenerityksen hoidossa.
Verenpainelääkkeet	Klotsapiini voi vahvistaa näiden aineiden hypotensiivisiä vaikutuksia, koska sillä on sympatomimeettistä aktiivisuutta antagonistisoiva vaikutus.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos klotsapiinia käytetään yhdessä verenpainelääkkeiden kanssa. Potilaille tulee kertoa hypotension riskistä, erityisesti alun annostituksen aikana.
Alkoholi, MAO:n estäjät, keskushermostoa lamaavat aineet, mukaan lukien narkootit ja bentsodiatsepiinit	Lisääntyneet keskushermostovaikutukset. Käytettäessä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa lisääntynyt keskushermoston lamaus ja kognitiivisen ja motorisen suorituksen häiriintyminen.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos klotsapiinia käytetään yhdessä keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Potilaita tulee neuvoa mahdollisesta sedatiivisten vaikutusten lisääntymisestä ja varoittaa heitä ajamasta autolla tai käyttämästä koneita.
Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkeaineet (esim. varfariini ja digoksiini)	Klotsapiini saattaa aiheuttaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksien kasvua plasmassa syrjäyttämällä niitä plasman proteiineista.	Potilaita tulee seurata näiden lääkeaineiden haittavaikutusten havaitsemiseksi, ja proteiineihin sitoutuvan lääkeaineen annostusta tulee muuttaa, jos tarpeellista.

Fenytoiini	Fenytoiinin lisääminen klotsapiinilääkitykseen saattaa aiheuttaa klotsapiinin pitoisuuksien laskun plasmassa.	Jos fenytoiinia täytyy käyttää, potilasta tulee tarkkailla huolellisesti psykoottisten oireiden pahenemisen tai uusiutumisen varalta.
Litium	Yhteiskäyttö voi lisätä malignin neuroleptioireyhtymän kehittymisen riskiä.	Tarkkaile malignin neuroleptioireyhtymän merkkejä ja oireita.
CYP1A2-entsyymiä indusoivat lääkeaineet (esim. omepratsoli)	Yhteiskäyttö voi laskea klotsapiinitasoa.	Klotsapiinin tehon mahdollinen heikkeneminen on otettava huomioon.
CYP1A2-entsyymiä estävät lääkeaineet, esim. fluvoksamiini, kofeiini, siprofloksasiini, peratsiini tai hormoniehkäisyvalmisteet (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Yhteiskäyttö voi nostaa klotsapiinitasoa.	<p>Haittavaikutukset voivat lisääntyä. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun yhteiskäyttö CYP1A2- tai CYP3A4-entsyymiä estävien lääkeaineiden kanssa lopetetaan, koska klotsapiinitasot saattavat laskea.</p> <p>CYP2C19:n eston vaikutus saattaa olla vähäinen.</p>

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Raskauden aikaisesta altistuksesta klotsapiinille on vain vähän kliinistä tietoa. Eläinkokeet eivät viittaa suoraan tai epäsuoraan vaikutukseen raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Valmistetta tulee määrätä varoen raskaana oleville naisille.

Psykoosilääkkeille (myös klotsapiinille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

##### Imetys

Eläinkokeet viittaavat siihen, että klotsapiini erittyy äidinmaitoon ja vaikuttaa imetettävään vauvaan. Tämän takia klotsapiinia saavien äitien ei tule imettää.

##### Hedelmällisyys

Tiedot klotsapiinin vaikutuksista hedelmällisyyteen ovat rajalliset. Klotsapiini ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen, kun sitä annettiin enintään 40 mg/kg, joka vastaa ihmisillä 6,4 mg/kg annosta tai noin kolmasosaa ihmisen sallittua enimmäisannosta.

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Normaalit kuukautiset voivat palautua siirryttäessä toisesta psykoosilääkkeestä klotsapiiniin. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy huolehtia asianmukaisesta ehkäisystä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klotsapiinin sedatiivisen ja kouristuskyynnystä alentavan vaikutuksen takia potilaan olisi vältettävä esimerkiksi autolla ajamista tai koneiden käyttöä erityisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Klotsapiinin haittatapahtumaprofiili on suurimmaksi osaksi ennustettavissa sen farmakologisten ominaisuuksien perusteella. Tärkeä poikkeus on sen taipumus aiheuttaa agranulosytoosia (ks. kohta 4.4). Tämän riskin vuoksi valmisteen käyttö on rajoitettu hoitoresistenttiin skitsofreniaan <ja Parkinsonin taudinyhteydessä esiintyvään psykoosiin silloin, kun standardihoito ei tuota tulosta> [vain 25, 50 ja 100 mg tableteilla]. Veriarvojen seuranta on olennainen osa klotsapiinia saavien potilaiden hoitoa ja lääkärin tulee olla tietoinen muista harvinaisista mutta vakavista haittavaikutuksista, jotka voidaan todeta varhaisvaiheessa vain tarkkailemalla ja haastatteleamalla potilasta huolellisesti. Toimien tarkoitus on sairastavuuden ja kuolleisuuden estäminen.

Vakavimmat klotsapiinia käytettäessä koetut haittavaikutukset ovat agranulosytoosi, kouristukset, kardiovaskulaariset haitat ja kuume (ks. kohta 4.4). Yleisimmät haittavaikutukset ovat uneliaisuus/sedaatio, heitehuimaus, takykardia, ummetus ja lisääntynyt syljeneritys.

Kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella vaihteleva osuus klotsapiinilla hoidetuista potilaista (7,1–15,6 %) keskeytti hoitonsa sellaisen haittavaikutuksen johdosta, joka saattoi perustellusti johtua klotsapiinin käytöstä. Yleisimmät lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat leukopenia, uneliaisuus, heitehuimaus (pois lukien huimaus) ja psykoottinen häiriö.

### Veri ja imukudos

Granulosytopenian tai agranulosytoosin kehittyminen on klotsapiinihoidolle ominainen riski. Vaikka agranulosytoosi korjaantuu yleensä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, se saattaa johtaa sepsikseen ja kuolemaan. Koska hoito on tällöin lopetettava heti hengenvaarallisen agranulosytoosin kehittymisen välttämiseksi, valkosoluarvojen tarkkaileminen on pakollista (ks. kohta 4.4). Seuraavassa taulukossa 3 nähdään yhteenveto agranulosytoosin esiintyvyydestä klotsapiinihoidon eri jaksoilla.

**Taulukko 3:** Agranulosytoosin arvioitu esiintyvyys<sup>1</sup>

<b>Hoitojakso</b>	<b>Agranulosytoosin esiintyvyys / 100 000 henkilöviikkoa<sup>2</sup></b>
Viikot 0–18	32,0
Viikot 19–52	2,3
Viikot 53+	1,8

<sup>1</sup> Ison-Britannian ”Klotsapiinia saavien potilaiden elinaikainen valvontajärjestelmä” pohjalta rekisteritiedot vuosilta 1989–2001.

<sup>2</sup> Henkilöaika on niiden ajanjaksojen summa, jolloin rekisterissä olevat potilaat altistuivat klotsapiinille ennen agranulosytoosia. 100 000 henkilöviikkoa saadaan esimerkiksi seuraamalla 1000 potilasta 100 viikkoa (100 x 1000 = 100 000) tai 200 potilasta 500 viikkoa (200 x 500 = 100 000) ennen agranulosytoosin ilmenemistä.

Agranulosytoosin kumulatiivinen esiintyvyys Iso-Britannian ”Klotsapiinia saavien potilaiden elinaikainen valvontajärjestelmä” rekisterissä (0–11,6 vuotta vuosina 1989–2001) on 0,78 %. Suurin osa tapauksista (noin 70 %) esiintyy ensimmäisen 18 hoitoviikon aikana.

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Glukoosin sietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista on raportoitu harvoin klotsapiinihoidon aikana. Hyvin harvoin on klotsapiinihoidon aikana havaittu vaikeaa hyperglykemiaa, joka on joskus johtanut ketoasidoosiin/hyperosmolaariseen koomaan potilailla, joilla ei aiemmin ole ollut hyperglykemiaa. Glukoosipitoisuudet normalistuivat useimmilla potilailla klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen ja joissakin tapauksissa hyperglykemia uusiutui, kun hoito aloitettiin uudelleen. Vaikka useimmilla potilailla oli aikuistyyppin diabeteksen riskitekijöitä, hyperglykemiaa on todettu myös potilailla, joilla ei riskitekijöitä tiedetä olevan (ks. kohta 4.4).

## Hermosto

Hyvin yleiset haittavaikutukset ovat uneliaisuus, sedaatio ja heitehuimaus.

Klotsapiini saattaa aiheuttaa EEG-muutoksia, mukaan luettuna piikki-hidasaaltokompleksia. Se alentaa kouristuskynnystä annoksen suuruuden mukaan ja saattaa aiheuttaa myoklonisia nykäyksiä tai yleistyneitä kouristuksia. Nämä oireet ilmenevät todennäköisemmin silloin, kun annosta suurennetaan nopeasti ja ovat todennäköisempiä epilepsiapotilailla. Näissä tapauksissa annosta on pienennettävä ja tarvittaessa on aloitettava hoito antikonvulsiveilla. Karbamatsepiinia on vältettävä, koska se saattaa heikentää luuytimen toimintaa. Muita antikonvulsiveja käytettäessä on farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuus syytä ottaa huomioon. Harvoissa tapauksissa klotsapiinihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä deliriumia.

Tardiivia dyskinesiaa on raportoitu erittäin harvoin klotsapiinia saavilla potilailla, joita oli hoidettu muilla psykoosilääkkeillä. Potilaat, joilla tardiivia dyskinesiaa kehittyi muun psykoosilääkehoidon aikana, ovat parantuneet klotsapiinihoidon aikana.

## Sydän

Takykardiaa ja posturaalista hypotensiota, johon voi liittyä pyörtyminen, saattaa esiintyä erityisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Hypotension esiintyvyys ja vaikeusaste riippuvat annostituksen nopeudesta ja suuruudesta. Klotsapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu voimakkaan hypotension seurauksena verenkiertokollapsia, erityisesti aggressiivisen annostituksen yhteydessä, jolla on saattanut olla vakavina seurauksina sydämen tai hengityksen pysähdys.

Pienellä osalla klotsapiinihoitoa saaneista potilaista esiintyi samanlaisia EKG-muutoksia kuin muidenkin psykoosilääkkeiden yhteydessä havaitut, kuten ST-segmentin laskua ja T-aallon madaltumista tai inversiota, jotka normalisoituvat klotsapiinin keskeyttämisen jälkeen. Näiden muutosten kliininen merkitys on epäselvä. Tällaisia poikkeavuuksia on havaittu sydänlihastulehduksen yhteydessä, mikä on siksi otettava huomioon.

Yksittäistapauksissa on ilmoitettu sydämen rytmihäiriöitä, sydänpussin tulehdusta / nestettä sydänpussissa ja sydänlihastulehdusta, joista jotkut johtivat kuolemaan. Suurin osa sydänlihastulehduksista ilmeni ensimmäisten kahden kuukauden aikana klotsapiinihoidon aloittamisesta. Kardiomyopatia ilmaantuu yleensä myöhemmin hoidon aikana.

Eosinofiliaa on ilmoitettu joidenkin sydänlihastulehdusten yhteydessä (noin 14 %) ja sydänpussitulehduksen/sydänpussinesteen yhteydessä. Ei kuitenkaan tiedetä, onko eosinofilia luotettava sydäntulehduksen ennustaja.

Sydänlihastulehduksen tai kardiomyopatian merkkejä ja oireita ovat pysyvä takykardia levossa, palpitaatiot, rytmihäiriöt, rintakipu ja muut sydämen vajaatoiminnan merkit ja oireet (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavat oireet. Muita mahdollisia oireita edellä mainittujen lisäksi voivat olla flunssankaltaiset oireet.

Äkillisiä, selittämättömiä kuolemia tiedetään esiintyvän psykiatrisilla potilailla, jotka saavat tavanomaista psykoosilääkitystä, mutta myös hoitamattomilla psykiatrisilla potilailla. Tällaisia kuolemia on ilmoitettu hyvin harvoin klotsapiinihoitoa saavilla potilailla.

## Verisuonisto

Harvinaisia tromboemboliatapauksia on raportoitu.

## Hengityselimet

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt hengityslamaa tai -pysähdystä, johon on voinut liittyä verenkiertokollapsi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).



### Ruoansulatuselimistö

Ummetus ja voimistunut syljeneritys ovat erittäin yleisiä, pahoinvointi ja oksentelu ovat yleisiä. Hyvin harvoin voi esiintyä ileusta (ks. kohta 4.4). Dysfagiaa voi esiintyä harvoin klotsapiinihoidon yhteydessä. Ruuan vetämistä henkeen voi esiintyä dysfagiapotilailla tai akuutin yliannostuksen seurauksena.

### Maksa ja sappi

Ohimeneviä, oireettomia maksaentsyymien nousuja ja harvoin maksatulehdusta ja kolestaattista keltaisuutta voi esiintyä. Hyvin harvoin on ilmoitettu fulminanttia maksakuoliota. Jos keltaisuutta ilmenee, klotsapiinihoito tulee lopettaa (ks. kohta 4.4). Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu akuuttia haimatulehdusta.

### Munuaiset

Clozapine Accord -hoidon yhteydessä on raportoitu yksittäisiä akuutteja interstitiaalfriittitapauksia.

### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaisena on raportoitu priapismia.

### Yleisoireet

Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää (neuroleptic malignant syndrome, NMS) on ilmoitettu potilailla, jotka saavat klotsapiinihoitoa yksistään tai yhdistettynä litiumiin tai muuhun keskushermostoon vaikuttavaan aineeseen.

Akuutteja hoidon keskeyttämisestä johtuvia oireita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko:

Seuraavassa taulukossa (taulukko 4) esitetään yhteenveto spontaanisti sekä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetuista haittavaikutuksista.

**Taulukko 4:** Hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien esiintyvyyssarvio sekä spontaanien ilmoitusten että kliinisten tutkimustulosten perusteella

Haittavaikutukset luokitellaan esiintymistiheyden mukaan seuraavaa standardia käyttäen: hyvin yleinen ( $\leq 1/10$ ), yleinen ( $\leq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\leq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\leq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Infektiot</b>	
Tuntematon	Sepsis*
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleinen	Leukopenia / valkosolujen määrän väheneminen / neutropenia, eosinofilia, leukosytoosi
Melko harvinainen	Agranulosytoosi
Harvinainen	Anemia
Hyvin harvinainen	Trombosytopenia, trombosytomia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon	Angioedeema*, leukosytoklastinen vaskuliitti*, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*
<b>Umpieritys</b>	
Tuntematon	Pseudofeokromosytooma*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Painon nousu

Harvinainen	Diabetes mellitus, heikentynyt glukoositoleranssi, lihavuus*
Hyvin harvinainen	Hyperosmolaarinen kooma, ketoasidoosi, vaikea hyperglykemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Dysartria
Melko harvinainen	Dysfemia (änkytys)
Harvinainen	Agitaatio, levottomuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Uneliaisuus/sedaatio, heitehuimaus
Yleinen	Kouristuskohotukset / kouristukset / myokloniset nykäykset, ekstrapyramidaaliset oireet, akatisia, vapina, jäykkyys, päänsärky
Melko harvinainen	Maligni neuroleptioireyhtymä
Harvinainen	Sekavuus, delirium
Hyvin harvinainen	Tardiivi dyskinesia, pakko-oireet ja -ajatukset
Tuntematon	Kolinerginen syndrooma (äkillisen hoidon keskeyttämisen seurauksena)*, muutokset EEG:ssä*, pleurotonus*, levottomat jalat -oireyhtymä*
<b>Silmät</b>	
Yleinen	Näön sumeneminen
<b>Sydän</b>	
Hyvin yleinen	Takykardia
Yleinen	EKG-muutokset
Harvinainen	Verenkiertokollapsi, rytmihäiriöt, sydänlihastulehdus, sydänpussitulehdus / nesteen kertyminen sydänpussiin
Hyvin harvinainen	Kardiomyopatia, sydämenpysähdys
Tuntematon	Sydäninfarkti*,**, sydänlihaksen tulehdus*,**, rintakipu/rasitusrintakipu (angina pectoris)*, eteisvärinä*, sydämentykytys*, hiippaläpän vuoto liittyen klotsapiinihoidon yhteydessä esiintyvään kardiomyopatiaan*
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Pyörtyminen, posturaalinen hypotensio, hypertensio
Harvinainen	Tromboembolia
Tuntematon	Hypotensio*, Laskimotukokset
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Harvinainen	Nautitun ravinnon aspirointi, keuhkokuume ja alahengitysteiden infektio, jotka voivat olla fataaleja, uniapneaoireyhtymä*
Hyvin harvinainen	Hengityslama/hengityspysähdys
Tuntematon	Pleuraeffuusio*, nenän tukkoisuus*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Ummetus, lisääntynyt syljeneritys
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, suun kuivuminen
Harvinainen	Dysfagia
Hyvin harvinainen	Suolitukos / paralyttinen ileus / ulosteen pakkautuminen, korvasylkirauhasen laajentuma
Tuntematon	Megakoolon*,**, suolistoinfarkti/suoli-iskemia*,**, suoliston nekroosi*,**, suoliston haavaumat*,** ja suoliston perforaatio*,**, ripuli*, epämiellyttävä tunne vatsassa/närästys/ruoansulatushäiriöt*, koliitti*
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen	Haimatulehdus, hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus
Hyvin	Fulminantti maksakuolio

harvinainen	
Tuntematon	Rasvamaksa*, maksakuolio*, hepatotoksisuus*, maksafibroosi*, maksakirroosi*, henkeä uhkaaviin seuraamuksiin johtavat maksasairaudet, kuten maksavaurio (hepaattinen, kolestaattinen tai näiden yhdistelmä), maksan vajaatoiminta, joka voi johtaa kuolemaan, ja maksansiirto*
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	
Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot
Tuntematon	Pigmentaatiohäiriö*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>	
Tuntematon	Rabdomyolyyysi*, lihasheikkous*, lihassupistukset*, lihaskipu*, systeeminen lupus erythematosus*
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Yleinen	Virtsauampi, virtsainkontinenssi
Hyvin harvinainen	Tubulointerstitiaalinefriitti
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta*, yökastelu*
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>	
Tuntematon	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Hyvin harvinainen	Priapismi
Tuntematon	Retrogradinen ejakulaatio*
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Hyvänlaatuinen hypertermia, hikoilun/lämmönsäätelyn häiriöt, kuume, väsymys
Hyvin harvinainen	Äkillinen selittämätön kuolema
Tuntematon	Polyserosiitti*
<b>Tutkimukset</b>	
Harvinainen	Kohonnut kreatiinikinaasi
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Melko harvinaiset	Kaatumiset (liittyy klotsapiinin aiheuttamiin kouristuksiin, uneliaisuuteen, posturaaliseen hypotensioon sekä motoriseen ja sensoriseen epävakaisuuteen)*

\*Markkinoille tulon jälkeen havaittuja spontaanisti ilmoitettuja tapausselesteista ja kirjallisuudesta esiinnousseita haittavaikutuksia.

\*\* Nämä haittavaikutukset olivat joskus kuolemaan johtavia.

Hyvin harvoin on todettu kammiotakykardiaa ja QT-ajan pidentymistä, johon voi liittyä kääntyvien kärkein takykardiaa (ns. torsade de pointes), vaikka syy-yhteyttä tämän lääkkeen käyttöön ei ole voitu osoittaa.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä aittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kuolleisuus on tähän mennessä noin 12 % niissä klotsapiinin akuuteissa tahallisissa tai tahattomissa yliannostustapauksissa, joista on tietoa seurauksista. Useimpiin kuolemaan johtaneisiin yliannostustapauksiin liittyi sydämen vajaatoiminta tai aspiraatiopneumonia ja niissä annos oli yli 2 000 mg. On raportoitu tapauksia, joissa potilas on toipunut yli 10 000 mg:n yliannoksesta. Muutamilla aikuisilla henkilöillä, etenkin niillä, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet klotsapiinia, jopa vain 400 mg:n annokset johtivat kuitenkin hengenvaarallisiin tajuttomuustiloihin ja yhdessä tapauksessa kuolemaan. Nuorilla lapsilla 50–200 mg:n annos johti voimakkaaseen sedaatioon tai koomaan, mutta ei kuolemaan.

### Löydökset ja oireet

Uneliaisuus, letargia, arefleksia, kooma, sekavuus, hallusinaatiot, agitaatio, delirium, ekstrapyramidaaliset oireet, hyperrefleksia, kouristukset, syljen liikaeritys, mydriaasi, näön hämärtyminen, lämmönsäätelyhäiriöt, hypotensio, kollapsi, takykardia, sydämen rytmihäiriöt, aspiraatiopneumonia, hengenahdistus, hengityslama tai hengityspysähdys.

### Hoito

Klotsapiinille ei ole olemassa spesifistä vastalääkettä.

Mahahuhtelu ja/tai lääkehiiltä ensimmäisten 6 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Peritoneaali- ja hemodialyysi eivät todennäköisesti tehoa. Oireenmukainen hoito, johon kuuluvat sydämen ja hengityksen sekä elektrolyytti- ja happo-emästasapainon jatkuva seuranta. Adrenaliinin käyttöä olisi vältettävä hypotonian hoidossa adrenaliinin käänteisreaktion mahdollisuuden vuoksi.

Viivästyneiden reaktioiden mahdollisuuden vuoksi potilaan tulee olla lääkärin valvonnassa vähintään viiden päivän ajan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, diatsepiinit, oksatsepiinit, tiatsepiinit ja oksepiinit, ATC-koodi N05AH02

### Vaikutustapa

Klotsapiinin on osoitettu olevan antipsykoottinen aine, joka eroaa perinteisistä psykoosilääkkeistä.

Farmakologisissa kokeissa klotsapiini ei aiheuta katalepsiaa eikä estä apomorfiinin tai amfetamiinin aiheuttamaa stereotyyppistä käyttäytymistä. Se salpaa suuremmalla affiniteetilla dopamiinin D<sub>4</sub>-reseptoreita kuin D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- ja D<sub>5</sub>-reseptoreita.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Klotsapiinilla on voimakkaat anti- $\alpha$ -adrenergiset, antikolinergiset ja antihistamiinivaikutukset sekä voimakas kiihottuneisuusreaktiota estävä vaikutus. Sillä on myös osoitettu olevan antiserotoninergisiä ominaisuuksia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisesti klotsapiini aiheuttaa nopean ja huomattavan sedaation sekä vaikuttaa vahvasti antipsykoottisesti muulle lääkeshoidolle resistenteillä skitsofreenisillä potilailla. Tällaisissa tapauksissa klotsapiini on osoittautunut, pääasiassa lyhytaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa, tehokkaaksi lievittämään sekä positiivisia että negatiivisia skitsofreenisia oireita.

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 319 hoitoresistentillä potilaalla hoidon keston ollessa 12 kuukautta, havaittiin kliinisesti oleellista parantumista 37 %:lla potilaista ensimmäisen

hoitoviikon aikana ja näiden lisäksi 44 %:lla potilaista 12 kuukauden hoidon aikana. Parantuminen määriteltiin noin 20 %:n alenemisena lähtötilanteesta Brief Psychiatric Rating Scale -asteikon pisteissä. Lisäksi on kuvattu joidenkin kognitiivisten osa-alueiden toimintahäiriöiden korjaantumista.

Verrattuna perinteisiin psykoosilääkkeisiin, klotsapiini aiheuttaa vähän merkittäviä ekstrapyramidaalisia oireita, kuten akuuttia dystoniaa, ja parkinsonismin tapaiset haittavaikutukset ja akatisia ovat harvinaisia. Toisin kuin perinteiset psykoosilääkkeet, klotsapiini suurentaa prolaktiinitasoa vain vähän tai ei lainkaan. Näin ollen vältetään haittavaikutuksilta, kuten gynekomastialta, amenorrealta, galaktorrealta tai impotenssilta.

Klotsapiinihoidon aiheuttamia potentiaalisia vakavia haittavaikutuksia ovat granulositytopenia ja agranulosoosi, joista edellisen esiintymisinsidenssi on 3 % ja jälkimmäisen 0,7 %. Tämän riskin vuoksi klotsapiinin käyttö on rajoitettava potilaille, jotka ovat hoitoresistenttejä tai potilaille, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi silloin, kun muut hoidot ovat epäonnistuneet [vain 25, 50 ja 100 mg tabletit] (ks. kohta 4.1) ja joille voidaan säännöllisesti tehdä hematologiset tutkimukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annetusta klotsapiinista imeytyy 90–95 %. Imeytymisen nopeus tai määrä eivät ole ruoasta riippuvaisia.

Klotsapiinilla on kohtalainen ensikierron metabolia, jonka johdosta absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 50–60 %.

### Jakautuminen

Vakaassa tilassa, kun klotsapiinia annetaan kahdesti vuorokaudessa, suurimmat pitoisuudet veressä saadaan keskimäärin 2,1 tunnin kuluttua (vaihteluväli: 0,4–4,2 tuntia) ja jakautumistilavuus on 1,6 l/kg. Klotsapiini sitoutuu noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio/metabolia

Klotsapiini metaboloituu miltei täydellisesti ennen erittymistä CYP1A2- ja CYP3A4-entsyymien ja jossain määrin CYP2C19- ja CYP2D6-entsyymien välityksellä. Päämetaboliiteista vain desmetyylimetaboliitti on aktiivinen. Sen farmakologiset vaikutukset muistuttavat klotsapiinin vaikutuksia, mutta ovat heikompia ja kestävät lyhyemmän ajan.

### Eliminaatio

Sen eliminaatio on kaksivaiheinen, ja keskimääräinen terminaalivaiheen puoliintumisaika on 12 tuntia (vaihteluväli: 6–26 tuntia). Yhden 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 7,9 tuntia. Se piteni 14,2 tuntiin, kun vakaa tila saavutettiin antamalla 75 mg/vrk vähintään 7 vuorokauden ajan.

Virtsasta ja ulosteesta löytyy vain mitättömiä määriä muuttumatonta ainetta. Noin 50 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja 30 % ulosteeseen.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vakaassa tilassa annoksen suurentaminen 37,5 mg:sta 75 ja 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa annettuna johti siihen, että sekä AUC- että huippu- ja minimipitoisuudet plasmassa suurenivat lineaarisesti suhteessa annokseen.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevista tavanomaisista tutkimuksista saatujen prekliinisten tietojen mukaan ei erityistä haittaa ihmiselle ole (lisääntymistoksisuus, ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni K30  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Tabletit on pakattu alumiini-PVC/PVdC-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:

25 mg: 7, 14, 28, 30, 40, 50, 100 tai 500 tablettia läpipainopakkauksessa.

100 mg: 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 tai 500 tablettia läpipainopakkauksessa.

200 mg: 40, 100 tablettia läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

MTnr:

25 mg: 32626

100 mg: 32627

200 mg: 32628

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:13.huhtikuuta 2017  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18.tammikuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.06.2023

## PRODUKTRESUMÉ

**Klozapin kan ge upphov till agranulocytos. Användningen ska begränsas till patienter:**

- med schizofreni, som inte svarat på eller är intoleranta mot neuroleptika, eller patienter med psykos vid Parkinsons sjukdom, då andra behandlingsstrategier har misslyckats (se avsnitt 4.1)
- som initialt har normala leukocytvärden, [antal vita blodkroppar  $\geq 3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) och totalantalet neutrofila granulocyter  $\geq 2\,000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )]
- hos vilka kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter kan göras regelbundet enligt följande: varje vecka under de första 18 behandlingsveckorna och därefter minst var fjärde vecka så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med klozapin (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsåtgärderna måste följas noggrant av förskrivande läkare. Vid varje besök måste patienter som får klozapin påminnas om att omedelbart kontakta läkaren om någon form av infektion börjar utvecklas. Särskilt måste man vara uppmärksam på influensaliknande symtom som feber eller halsont och varje tecken på infektion som kan tyda på neutropeni (se avsnitt 4.4).

Clozapine Accord ska utlämnas under sträng medicinsk kontroll och enligt officiella rekommendationer (se avsnitt 4.4).

### Myokardit

Behandling med klozapin är förenad med ökad risk för myokardit, som i sällsynta fall har varit dödlig. Den förhöjda risken är störst under de första två behandlingsmånaderna. Sällsynta fall av kardiomyopati med dödlig utgång har också rapporterats (se avsnitt 4.4).

Myokardit eller kardiomyopati bör misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de första två månaderna och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken och symtom på hjärtsvikt (t.ex. oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symtom som efterliknar myokardinfarkt (se avsnitt 4.4).

Om myokardit eller kardiomyopati misstänks ska behandlingen med klozapin omedelbart avbrytas och patienten omedelbart remitteras till kardiolog (se avsnitt 4.4).

Patienter som har fått klozapininducerad myokardit eller kardiomyopati får inte på nytt ges klozapin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clozapine Accord 25 mg tabletter  
Clozapine Accord 100 mg tabletter  
Clozapine Accord 200 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

25 mg: En tablett innehåller 25 mg klozapin.  
100 mg: En tablett innehåller 100 mg klozapin.  
200 mg: En tablett innehåller 200 mg klozapin.



Hjälpämne(n) med känd effekt:

Laktos:

25 mg: En tablett innehåller 46 mg laktos.

100 mg: En tablett innehåller 182 mg laktos.

200 mg: En tablett innehåller 365 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

25 mg: Ljusgula till gula, runda, odragerade tabletter, cirka 6,0 mm i diameter, präglade på den ena sidan med "FC" och "1" på vardera sidan om brytskåran och släta på den andra sidan.

100 mg: Ljusgula till gula, runda, odragerade tabletter cirka 10,0 mm, präglade på den ena sidan med "FC" och "3" på vardera sidan om brytskåran och släta på den andra sidan.

200 mg: Ljusgula till gula, kaspelformade, odragerade tabletter, cirka 17,0 mm långa och 8,0 mm breda, präglade på den ena sidan med "F" och "C" med tre brytskåror och präglade med "7" på den andra sidan med tre brytskåror.

25 mg: Tabletten kan delas i två lika stora doser.

100 mg: Tabletten kan delas i två lika stora doser.

200 mg: Brytskåran är endast för att underlätta att bryta för att underlätta sväljning och inte för att dela tabletten i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Behandlingsresistent schizofreni

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

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

##### Endast för 25 mg och 100 mg tabletter:

##### Psykos under behandling av Parkinsons sjukdom

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

**Klozapin får ordineras av specialistläkare inom psykiatri, läkare som jobbar på psykiatriska sjukhus, centralinsitutioner eller öppenvårdsenheter inom psykiatriska specialistsjukvården och läkare som är väl insatta i behandlingen av psykiska sjukdomar med klozapin och uppföljningen av biverkningarna. För indikationen psykos i samband med Parkinsons sjukdom får preparatet ordineras även av specialistläkare inom neurologi. Den största mängden klozapin som får ordineras är den mängden som behövs mellan två blodkontroller.**

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

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

Initiering av klozapinbehandling måste begränsas till patienter med  $\geq 3\ 500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) vita blodkroppar och totalantal neutrofila granulocyter  $\geq 2\ 000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) inom standardiserade normalvärden.

Dosjustering är indicerad hos patienter som samtidigt får läkemedel som ger farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner med klozapin, såsom bensodiazepiner eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.5).

### Byte från tidigare neuroleptikabehandling till klozapin

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

Följande doseringar rekommenderas:

### Behandlingsresistenta schizofrenipatienter

#### *Startdos*

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

#### *Terapeutiskt dosintervall*

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

#### *Maximaldos*

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

#### *Underhållsdos*

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

#### *Avslutning av behandlingen*

Vid planerat avslut av klozapinbehandlingen rekommenderas en gradvis reduktion av dosen under 1 till 2 veckor. Om behandlingen måste avbrytas abrupt ska patienten observeras noggrant med avseende på reaktioner vid utsättande av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

#### *Återinsättande av behandling*

Hos patienter som fått sin senaste dos för mer än 2 dagar sedan ska behandlingen återinsättas med 12,5 mg, som ges en eller två gånger första dagen. Om denna dos tolereras väl kan det vara möjligt att titrera dosen till terapeutisk nivå snabbare än som rekommenderas för initial behandling. Återtitrering

ska dock ske med yttersta försiktighet hos patienter som fått andnings- eller hjärtstillstånd vid den initiala dositeringen (se avsnitt 4.4), men hos vilka det lyckades att titrera till en terapeutisk dos.

Endast för 25 mg och 100 mg tabletter:

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

##### *Startdos*

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

##### *Terapeutiskt dosintervall*

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

##### *Maximaldos*

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

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

##### *Underhållsdos*

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

##### *Avslutning av behandlingen*

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

Behandlingen måste avbrytas omedelbart om neutropeni eller agranulocytos (se avsnitt 4.4) uppkommer. I en sådan situation är noggrann psykiatrisk övervakning av patienten viktig eftersom symtomen kan återkomma snabbt.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt leverfunktion*

Klozapin bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion tillsammans med regelbunden övervakning av leverfunktionstester (se avsnitt 4.4).

##### *Pediatrik population*

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

##### *Patienter 60 år och äldre*

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

#### Administreringssätt

Clozapine Accord administreras oralt.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som inte kan lämna blodprover regelbundet.
- Toxisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytos i anamnesen (med undantag för granulocytopeni/agranulocytos från tidigare kemoterapi).
- Klozapininducerad agranulocytos i anamnesen.
- Behandling med klozapin får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depotneuroleptika bör förhindras.
- Nedsatt benmärgsfunktion.
- Okontrollerad epilepsi.
- Alkohol och andra toxiskt utlösta psykosor, läkemedelsförgiftningar, komatösa tillstånd.
- Cirkulationskollaps och/eller CNS-depression av olika orsaker.
- Svåra njur- eller hjärtsjukdomar (t.ex. myokardit).
- Aktiv leversjukdom med illamående, anorexi eller gulsot; progressiv leversjukdom, leversvikt.
- Paralytisk ileus.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Agranulocytos

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

På grund av riskerna som associeras med klozapin ska dess användning begränsas till patienter för vilka behandling är indicerad enligt avsnitt 4.1 och:

- som initialt har normala leukocytvärden, (antal vita blodkroppar  $\geq 3\,500/\text{mm}^3$  [ $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ] och totalantalet neutrofila granulocyter  $\geq 2\,000/\text{mm}^3$  [ $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ])
- hos vilka kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter kan utföras varje vecka under de första 18 veckorna och därefter åtminstone var fjärde vecka så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med klozapin.

Innan behandling med klozapin initieras ska patienterna lämna blodprover (se ”agranulocytos”), anamnes tas och en vanlig läkarundersökning genomförs. Patienter med tidigare hjärtsjukdom eller onormala hjärtfynd vid läkarundersökning ska remitteras till specialist för ytterligare undersökningar som kan omfatta EKG och patienten ska bara behandlas om nyttan klart överväger riskerna (se avsnitt 4.3). Behandlande läkare ska överväga att ta ett EKG före behandling.

Säkerhetsåtgärderna som måste följas fullständigt av förskrivande läkare:

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

Behandlingen med Clozapine Accord måste avbrytas omedelbart om antalet vita blodkroppar är mindre än  $3\,000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) eller totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än  $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) vid något tillfälle under behandlingen. Patienter som har avbrutit behandling med Clozapine Accord av någon av dessa anledningar får inte på nytt exponeras för klozapin.

Vid varje besök måste patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon

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

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

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

#### Kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter

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

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

#### Lågt antal vita blodkroppar/totalantal neutrofila granulocyter

Om antalet vita blodkroppar under behandling med klozapin sjunker till värden mellan  $3\,000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) och  $3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) eller totalantalet neutrofila granulocyter sjunker till mellan  $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) och  $2\,000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), måste hematologisk utredning utföras minst två gånger per vecka tills patientens vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter stabiliserats inom intervallet  $3\,000$ - $3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,0$ - $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) respektive  $1\,500$ - $2\,000/\text{mm}^3$  ( $1,5$ - $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) eller högre.

Behandlingen med Clozapine Accord ska omedelbart avbrytas om antalet vita blodkroppar är mindre än  $3\,000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) eller totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än  $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) under behandling med klozapin. Vita blodkroppar och differentialräkning för kontrolleras dagligen därefter och patienterna ska observeras noggrant för eventuella influensaliknande symtom eller andra symtom som tyder på infektion.

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

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

**Tabell 1**

Blodstatus		Åtgärd
Vita/ $\text{mm}^3$ (/l)	Totalantalet neutrofila/ $\text{mm}^3$ (/l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2\,000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Behandlingen med klozapin kan fortsätta

Mellan 3 000 och 3 500 ( $\geq 3,0 \times 10^9$ och $\leq 3,5 \times 10^9$ )	Mellan 1 500 och 2 000 ( $\geq 1,5 \times 10^9$ och $\leq 2,0 \times 10^9$ )	Behandlingen med klozapin kan fortsätta, blodprov två gånger per vecka tills antalet stabiliserats eller ökar
< 3 000 ( $< 3,0 \times 10^9$ )	< 1 500 ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Behandlingen med klozapin ska omedelbart avbrytas, blodprov dagligen tills avvikelserna försvunnit, kontrollera patienten med avseende på infektion. Patienten får inte på nytt exponeras för klozapin

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

#### Behandlingsavbrott av hematologiska skäl

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

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

#### Behandlingsavbrott av andra skäl

Patienter som har stått på klozapin i mer än 18 veckor och med behandlingsavbrott i mer än 3 dagar men mindre än 4 veckor bör kontrolleras varje vecka avseende antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter i ytterligare 6 veckor. Om inga hematologiska avvikelser observeras kan man återgå till kontroller med intervall som inte överstiger 4 veckor. Om avbrottet har varat 4 veckor eller längre är kontroller varje vecka under de följande 18 veckorna nödvändiga och dosen bör åter titreras (se avsnitt 4.2).

#### Andra försiktighetsåtgärder

Detta läkemedel innehåller laktos.

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

#### Eosinofili

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

#### Trombocytopeni

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

#### Kardiovaskulära sjukdomar

**Ortostatisk hypotoni**, med eller utan synkope, kan uppkomma under behandling med klozapin. I sällsynta fall kan kollapsen vara djup och åtföljas av hjärt- och andningsstillestånd. Sådana händelser är vanligare vid samtidigt intag av bensodiazepiner eller andra psykofarmaka (se avsnitt 4.5) och under den initiala dositeringen i samband med snabb dosökning. I mycket sällsynta fall kan de också uppkomma redan efter första dosen. Därför krävs noggrann övervakning då patienterna påbörjar behandling med klozapin. Blodtrycks kontroll i både stående och liggande krävs under de första behandlingsveckorna hos patienter med Parkinsons sjukdom.

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

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

Hos patienter som diagnostiseras med kardiomyopati under behandling med klozapin finns en risk att utveckla mitralklaffinsufficiens. Mitralklaffinsufficiens har rapporterats vid fall av kardiomyopati relaterad till behandling med klozapin. Dessa fall av mitralklaffinsufficiens rapporterades antingen som mild eller måttlig mitral regurgitation på tvådimensionell ekokardiografi (2D-eko) (se avsnitt 4.8).

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

#### Myokardinfarkt

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

#### QT-intervallförlängning

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

I likhet med andra neuroleptika bör försiktighet iaktas 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 den dementa populationen som behandlats med vissa atypiska neuroleptika. Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra neuroleptika eller andra patientpopulationer. Klozapin ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

#### Risk för tromboembolism

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

#### Kramper

Patienter med epilepsi i anamnesen ska observeras noggrant under behandling med klozapin eftersom dosrelaterade kramper har rapporterats. I sådana fall ska dosen reduceras (se avsnitt 4.2) och vid behov ska antiepileptika sättas in.

#### Antikolinerga effekter

Klozapin har en antikolinerg effekt som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid **prostataförstoring** och **trångkammavinkelglaukom** krävs noggrann övervakning. Klozapin har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, associerats med varierande grad av **nedsatt tarmperistaltik**, från **förstoppning till tarmobstruktion, fekal klumpbildning, paralytisk ileus, megakolon och intestinalt infarkt/ischemi** (se avsnitt 4.8). I sällsynta fall har dessa haft dödlig utgång. Särskild försiktighet krävs hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan orsaka förstoppning (speciellt sådana med antikolinerga egenskaper som vissa neuroleptika, antidepressiva och medel vid parkinsonism), patienter som tidigare haft sjukdom i kolon eller som har genomgått operation i nedre delen av buken, eftersom dessa tillstånd kan förvärra situationen. Det är av yttersta vikt att förstoppning uppmärksammas och behandlas aktivt.

## Feber

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

## Fall

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

## Metabola förändringar

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

### *Hyperglykemi*

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

### *Dyslipidemi*

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

### *Viktökning*

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

## ”Rebound”, utsättningseffekter

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



## Särskilda populationer

### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med stabil leversjukdom kan få klozapin, men leverfunktionstester bör tas regelbundet. Leverfunktionstester ska tas på patienter som under klozapinbehandlingen får symtom som kan tyda på **leverdysfunktion**, t.ex. illamående, kräkningar och/eller anorexi. Om de ökade värdena är kliniskt relevanta (mer än 3 gånger den övre normalgränsen) eller om symtom på gulsot uppkommer måste behandlingen med klozapin avslutas. Behandlingen får endast återinsättas (se ”Återinsättande av behandling” i avsnitt 4.2) om leverfunktionsvärdena återgått till de normala. I sådana fall ska leverfunktionen efter återinsättandet av klozapin kontrolleras.

### *Patienter 60 år och äldre*

En lägre startdos rekommenderas till patienter 60 år och äldre (se avsnitt 4.2).

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

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

### Ökad dödlighet hos äldre med demens:

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Kontraindikationer vid samtidig användning

Substanser som är kända för att ha en omfattande potential att hämma benmärgsfunktion får inte användas samtidigt med Clozapine Accord (se avsnitt 4.3).

Långverkande depotneuroleptika (som har en myelosuppressiv potential) får inte användas samtidigt med Clozapine Accord, eftersom de inte kan avlägsnas snabbt från kroppen i situationer då detta är nödvändigt, t.ex. vid neutropeni (se avsnitt 4.3).

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

### Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

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

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

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

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

Fall av interaktion mellan citalopram och klozapin har rapporterats, vilket kan öka risken för biverkningar associerade till klozapin. Bakgrunden till denna interaktion är inte helt klarlagd.

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

#### Övrigt

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

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

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

I likhet med andra neuroleptika ska försiktighet iaktas när klozapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QT<sub>c</sub>-intervallet eller orsaka elektrolytobalans.

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

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

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva läkemedel (t.ex. karbamazepin, kloramfenikol, sulfonamider (t.ex. trimetoprim/sulfametoxazol), pyrazolonanalgetika (t.ex. fenylobutazon), penicillamin, cytotoxiska medel och långverkande depotinjektioner med neuroleptika)	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmärgsdepression	Klozapin <b>får inte användas</b> samtidigt med andra medel som har en välkänd förmåga att hämma benmärgsfunktion (se avsnitt 4.3)
Bensodiazepiner	Samtidig användning kan öka risken för cirkulationskollaps, vilket kan leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd	Även om förekomsten är sällsynt, rekommenderas försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i början av kombinationsbehandlingen eller när klozapin läggs till en etablerad bensodiazepinbehandling.
Antikolinergika	Klozapin potentierar effekten av dessa läkemedel genom additiv antikolinerg aktivitet.	Observera patienter med avseende på antikolinerga biverkningar, t.ex. konstipation, i synnerhet vid användning för att kontrollera hypersalivering
Blodtryckssänkande läkemedel	Klozapin kan potentiella den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av dess sympatomimetiska antagonistiska effekt	Försiktighet rekommenderas om klozapin används samtidigt med blodtryckssänkande medel. Patienter ska informeras om risken för hypotoni, i synnerhet under den initiala dositeringen.
Alkohol, MAO-hämmare, CNS-depressiva medel, inklusive narkotiska preparat och bensodiazepiner	Förstärkta centrala effekter. Additiv CNS-depression och störningar av kognitiva och motoriska funktioner vid användning i kombination med dessa substanser	Försiktighet rekommenderas om klozapin används samtidigt som andra CNS-aktiva medel. Informera patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och att de inte bör framföra fordon eller använda maskiner.
Substanser med hög grad av proteinbindning (t.ex. warfarin och digoxin)	Klozapin kan leda till en ökad plasmakoncentration av dessa på grund av förskjutning från plasmaproteiner	Patienter ska kontrolleras med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa substanser, och den proteinbundna substansen ska dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till klozapinbehandling kan leda till en minskning av klozapins plasmakoncentration.	Om fenytoin måste användas ska patienten kontrolleras noggrant med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symtom
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla neuroleptiskt malignt syndrom (NMS)	Var uppmärksam på tecken och symtom på NMS
CYP1A2-inducerare (t.ex. omeprazol)	Samtidig användning kan minska klozapinnivåer.	Risk för nedsatt effekt av klozapin bör beaktas.

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
CYP1A2-hämmande substanser, t.ex. fluvoxamin, koffein, ciprofloxacin, perazin eller hormonella preventivmedel (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig användning kan öka klozapinnivåer.	Risk för ökade biverkningar. Försiktighet krävs också vid utsättning av samtidig behandling med CYP1A2- eller CYP3A4-hämmande läkemedel, då detta kan resultera i minskade klozapinnivåer. Effekten av CYP2C19-hämning kan vara minimal.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns begränsade kliniska data rörande gravida kvinnor som behandlats med klozapin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vid graviditet, embryonal utveckling/fosterutveckling, förlossning, eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor ska ske med försiktighet.

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

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

##### Fertila kvinnor

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen är till övervägande del förutsägbar från dess farmakologiska egenskaper. Ett viktigt undantag är dess benägenhet att orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.4). På grund av denna risk är användningen begränsad till terapieresistent schizofreni och psykotiska störningar som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats. Kontroller av blodet utgör en viktig del i vården av patienter som får klozapin, men läkaren bör också känna till andra sällsynta men allvarliga biverkningar för att förhindra morbiditet och mortalitet. Vissa av dessa kan endast diagnostiseras i tidigt stadium efter noggrann observation och intervju av patienten.

De allvarligaste biverkningarna som inträffat med klozapin är agranulocytos, kramper, kardiovaskulära

effekter och feber (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningarna är dåsighet/sedering, yrsel, takykardi, förstoppning och hypersalivering.

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

#### Blodet och lymfsystemet

Utveckling av granulocytopeni och agranulocytos är en risk som föreligger vid behandling med klozapin. Agranulocytos är vanligtvis reversibel vid utsättning men kan orsaka sepsis och kan vara fatal. Eftersom omedelbart behandlingsavbrott är nödvändigt för att förhindra utveckling av livshotande agranulocytos är kontroll av antalet vita blodkroppar obligatorisk (se avsnitt 4.4). I tabell 3 nedan sammanfattas den uppskattade incidensen av agranulocytos för varje behandlingsperiod med klozapin.

**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 ( $100 \times 1\,000 = 100\,000$ ), eller för 200 patienter som var i registret i 500 veckor ( $200 \times 500 = 100\,000$ ) innan agranulocytos påvisades.

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

#### Metabolism och nutrition

Nedsatt glukostolerans och/eller utveckling eller försämring av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med klozapin. Allvarlig hyperglykemi, som ibland har gett upphov till ketoacid/hyperosmolär koma, har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som får behandling med klozapin och som inte tidigare har haft hyperglykemi. Glukosnivåerna normaliserades hos de flesta patienter efter behandlingen med klozapin satts ut och i några fall återkom hyperglykemin när behandlingen sattes in igen. Även om de flesta patienter hade riskfaktorer för icke-insulinberoende diabetes mellitus, har även hyperglykemi dokumenterats för patienter utan kända riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

#### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga biverkningar är dåsighet/sedering och yrsel.

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

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

neuroleptika har förbättrats med klozapin.

### Hjärtat

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

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

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

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

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

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

### Blodkärl

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

### Andningsvägar

Andningsdepression eller andningsstillestånd, med eller utan cirkulatorisk kollaps, har i mycket sällsynta fall uppkommit (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Magtarmkanalen

Mycket vanliga biverkningar är förstoppning och hypersalivering. Illamående och kräkningar är vanliga biverkningar. Ileus har observerats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4). Sällsynta fall av dysfagi har observerats vid behandling med klozapin. Aspiration av intagen föda kan uppkomma hos patienter med dysfagi eller som en följd av akut överdosering.

### Lever och gallvägar

Förhöjda leverenzymvärden, vilka är övergående och asymtomatiska, kan förekomma. Hepatit och kolestatisk gulsot har observerats i sällsynta fall. Mycket sällsynta fall av fulminant levernekros har rapporterats. Om gulsot utvecklas ska klozapin sättas ut (se avsnitt 4.4). Sällsynta fall av akut pankreatit har rapporterats.

### Njurar och urinvägar

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

### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

### Allmänna symtom

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

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

### Tabell över biverkningar:

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

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

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

<b>Infektioner och infestationer</b>	
Ingen känd frekvens	Sepsis*
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Vanliga	Leukopeni/minskat antal vita blodkroppar/neutropeni, eosinofili, leukocytos
Mindre vanliga	Agranulocytos
Sällsynta	Anemi
Mycket sällsynta	Trombocytopeni, trombocytemi
<b>Immunsystemet</b>	
Ingen känd frekvens	Angioödem*, leukocytoklastisk vaskulit*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
<b>Endokrina systemet</b>	
Ingen känd frekvens	Pseudofeokromcytom*
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Vanliga	Viktökning
Sällsynta	Diabetes mellitus, nedsatt glukostolerans, fetma*
Mycket sällsynta	Hyperosmolär koma, ketoacidosis, allvarlig hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	Dysartri
Mindre vanliga	Stamning
Sällsynta	Agitation, rastlöshet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	Dåsighet/sedering, yrsel
Vanliga	Kramper/konvulsioner/myokloniska ryck, extrapyramidal symtom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk
Mindre vanliga	Neuroleptiskt malignt syndrom
Sällsynta	Förvirring, delirium
Mycket sällsynta	Tardiv dyskinesi, symtom på tvångssyndrom
Ingen känd frekvens	Kolinergt syndrom (efter abrupt utsättning)*, EEG-förändringar*, pleurotonus*, restless legs syndrom*
<b>Ögon</b>	
Vanliga	Dimsyn
<b>Hjärtat</b>	
Mycket vanliga	Takykardi
Vanliga	EKG-förändringar
Sällsynta	Cirkulatorisk kollaps, arytmier, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning
Mycket sällsynta	Kardiomyopati, hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens	Myokardinfarkt**, myokardit**, bröstsmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralkläffinsufficiens associerad med klozapinrelaterad kardiomyopati*
<b>Blodkärl</b>	

Vanliga	Synkope, postural hypotoni, hypertoni
Sällsynta	Tromboembolism
Ingen känd frekvens	Hypotoni*, venös tromboembolism
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Sällsynta	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektion, vilka kan vara dödliga, sömnapné syndrom*
Mycket sällsynta	Andningsdepression/andningsstillestånd
Ingen känd frekvens	Pleural effusion*, nästäppa*
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	Förstoppning, hypersalivering
Vanliga	Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet
Sällsynta	Dysfagi
Mycket sällsynta	Tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal klumpbildning, förstoring av öronspottkörteln
Ingen känd frekvens	Megacolon**, tarminfarkt/ischemi**, intestinal nekros**, tarmsår** och tarmperforering**, diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*
<b>Lever och gallvägar</b>	
Vanliga	Förhöjda leverenzym
Sällsynta	Pankreatit, hepatit, kolestatisk gulsot
Mycket sällsynta	Fulminant levernekros
Ingen känd frekvens	Leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive leverhändelser som leder till livshotande konsekvenser såsom leverskada (hepatisk, kolestatisk och blandad), leversikt som kan vara dödlig och levertransplantation*.
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mycket sällsynta	Hudreaktioner
Ingen känd frekvens	Pigmentstörning*
<b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>	
Ingen känd frekvens	Rabdomyolys*, muskelsvaghet*, muskelkramper*, muskelsmärta*, systemisk lupus erythematosus*
<b>Njurar och urinvägar</b>	
Vanliga	Urinretention, urinkontinens
Mycket sällsynta	Tubulointerstitiell nefrit
Ingen känd frekvens	Njursvikt*, Nattlig enures*
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>	
Ingen känd frekvens	Neonatal utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	
Mycket sällsynta	Priapism
Ingen känd frekvens	Retrograd ejakulation*
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Benign hypertermi, störningar i svettning-/temperaturregleringen, feber, trötthet
Mycket sällsynta	Plötslig, oförklarlig död
Ingen känd frekvens	Polyserosit*
<b>Undersökningar</b>	
Sällsynta	Ökning av CPK
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Mindre vanliga	Fall (förknippat med klozapininducerat anfall, somnolens, postural hypotoni, motorisk och sensorisk instabilitet)*

\* Biverkningar hämtade från erfarenhet efter godkännande för försäljning via spontanta fallrapporter och litteraturfall.

\*\* Dessa biverkningar var ibland dödliga

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

## Rapportering av misstänkta biverkningar



Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

### Tecken och symtom

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

### Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot klozapin.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, diazepiner, oxazepiner, tiazepiner och oxepiner ATC-kod N05A H02

### Verkningsmekanism

Klozapin är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika.

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

### Farmakodynamisk effekt

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

### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Potentiellt allvarliga biverkningar av klozapinbehandling är granulocytopeni och agranulocytos som uppkommer med en uppskattad frekvens på 3 % respektive 0,7 %. Med tanke på detta ska användningen av klozapin begränsas till patienter som är terapieresistenta eller patienter med psykos vid Parkinsons sjukdom när andra behandlingar har misslyckats [endast för 25, 50 och 100 mg tabletter] (se avsnitt 4.1) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se avsnitt 4.4 samt 4.8).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

Elimineringen är bifasisk med en terminal halveringstid på i genomsnitt 12 timmar (intervall: 6-26 timmar). Efter enstaka doser på 75 mg var den terminala halveringstiden i genomsnitt 7,9 timmar. Efter administrering av doser på 75 mg i minst 7 dagar uppnåddes steady state och den terminala halveringstiden ökade till 14,2 timmar.

Endast spår mängder av oförändrat läkemedel återfinns i urin och feces. Cirka 50 % av den administrerade dosen utsöndras som metaboliter i urinen och 30 % i feces.

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet (för reproduktionstoxicitet, se avsnitt 4.6) visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Povidon K30  
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri  
Magnesiumstearat  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Tabletter förpackade i aluminium – PVC/PVDC-blistor.

Förpackningsstorlekar:

25 mg: 7, 14, 28, 30, 40, 50, 100 eller 500 tabletter i blister

100 mg: 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 eller 500 tabletter i blister

200 mg: 40, 100 tabletter i blister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MTnr:  
25 mg: 32626  
100 mg: 32627  
200 mg: 32628

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.april 2017  
Datum för det första förnyade godkännandet: 18.januari 2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.06.2023