

2. maj 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Froidir, tabletter**

***Froidir kan medføre agranulocytose. Brugen bør begrænses til patienter:***

* ***med skizofreni som ikke responderer på, eller er intolerante over for, antipsykotisk medicin, eller patienter med psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, når anden behandling ikke har haft effekt (se pkt. 4.1),***
* ***som initialt har normale leukocyt- (≥ 3500/mm3 (≥ 3,5x109/l)) og neutrofilocyttal (≥ 2000/mm3 (≥ 2,0x109/l)) samt***
* ***hvor regelmæssige målinger af leukocytter og neutrofilocytter kan udføres som følger: ugentligt i løbet af de første 18 uger af behandlingen og herefter mindst hver 4. uge gennem hele behandlingen. Monitorering skal fortsætte gennem hele behandlingen og i 4 uger efter fuldstændig seponering af Froidir (se pkt. 4.4).***

***Ordinerende læger skal følge de angivne forholdsregler fuldstændigt. Ved hver konsultation skal patienten i behandling med Froidir mindes om straks at kontakte den behandlende læge, hvis der opstår nogen form for infektion. Man skal være særlig opmærksom på influenzalignende symptomer, såsom feber eller ondt i halsen, samt andre tegn på infektion, som kan være en indikation på neutropeni (se pkt. 4.4).***

***Froidir skal ordineres under streng medicinsk kontrol i overensstemmelse med officielle anbefalinger (se pkt. 4.4).***

***Myokarditis***

***Clozapin er forbundet med øget risiko for myokarditis, som i sjældne tilfælde har været fatal. Den øgede risiko for myokarditis er størst i de første 2 måneder af behandlingen. Der er ligeledes indberettet sjældne tilfælde af fatal kardiomyopati (se pkt. 4.4).***

Myokarditis eller kardiomyopati bør mistænkes hos patienter, som oplever vedvarende takykardi under hvile, særligt i de første 2 måneder af behandlingen, og/eller palpitationer, arytmier, smerter i brystet og andre tegn og symptomer på hjertesvigt (f.eks. uforklaret træthed, dyspnø, takypnø) eller symptomer, der ligner myokardieinfarkt (se pkt. 4.4).

***Ved mistanke om myokarditis eller kardiomyopati, skal behandling med Froidir straks seponeres og patienten henvises straks til en kardiolog (se pkt. 4.4).***

***Patienter med clozapin-induceret myokarditis eller kardiomyopati må ikke genoptage behandlingen med clozapin (se pkt. 4.3 og 4.4).***

**0. D.SP.NR.**

30975

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Froidir

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

25 mg: Hver tablet indeholder 25 mg clozapin.

100 mg: Hver tablet indeholder 100 mg clozapin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

25 mg: Hver tablet indeholder 53,4 mg lactose (som monohydrat).

100 mg: Hver tablet indeholder 213,8 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

25 mg

Lysegul, rund, flad tablet med skrå kanter præget med ‘C’ delekærv ‘Z’ på den ene side og ‘25’ på den anden side. Diameter: 6,35 mm.

100 mg

Lysegul, rund, flad tablet med skrå kanter præget med ‘C’ delekærv ‘Z’ på den ene side og ‘100’ på den anden side. Diameter: 10 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandlingsresistent skizofreni

Froidir er indiceret til behandlingsresistente, skizofrene patienter samt til skizofrene patienter, som oplever svære, neurologiske bivirkninger, som ikke kan behandles med andre antipsykotika, inklusive atypiske antipsykotika.

Behandlingsresistens defineres som manglende tilfredsstillende klinisk bedring, til trods for brug af tilstrækkelige doser af mindst to forskellige antipsykotika, inklusive et atypisk antipsykotisk lægemiddel, ordineret igennem en tilstrækkelig periode.

Psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom

Froidir er også indiceret ved psykotiske forstyrrelser, der opstår i forbindelse med Parkinsons sygdom, hvis der er manglende effekt ved standardbehandling.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Dosis skal justeres individuelt. Den enkelte patient bør have laveste effektive dosis. Forsigtigt titrering og opdelt doseringsskema er nødvendigt for at minimere risikoen for hypotension, krampeanfald og sedation.

Påbegyndelse af behandling med clozapin skal begrænses til patienter med leukocyttal ≥ 3500/mm3 (3,5x109/l) og neutrofilocyttal ≥ 2000/mm3 (2,0x109/l) inden for standardiserede normalgrænser.

Dosisjustering er indiceret til patienter, der samtidig får medicin med farmakodynamisk og farmakokinetisk interaktion med clozapin, såsom benzodiazepiner eller SSRI’er (selektive serotonin re-uptake-hæmmere) (se pkt. 4.5).

Skift fra tidligere antipsykotisk behandling til Froidir

Det anbefales generelt ikke at anvende clozapin i kombination med andre antipsykotika. Når behandling med clozapin initieres hos en patient, der allerede er i oral antipsykotisk behandling, anbefales det først at seponere det andet antipsykotikum ved at nedtitrere dosis.

Følgende doser anbefales:

Behandlingsresistente skizofrene patienter

*Påbegyndelse af behandling*

12,5 mg (en halv 25 mg tablet) en eller to gange den første dag, efterfulgt af 25 mg en eller to gange den anden dag. Hvis dette er veltolereret, kan daglig dosis langsomt øges med 25-50 mg ad gangen, indtil der inden for 2-3 uger nås et dosisniveau på op til 300 mg/dag. Om nødvendigt, kan dosis herefter yderligere øges med 50-100 mg ad gangen i intervaller på halve eller, helst, hele uger.

*Terapeutisk doseringsinterval*

Antipsykotisk effekt kan, hos de fleste patienter, forventes ved 200-450 mg/dag, givet som delte doser. Den totale daglige dosis kan fordeles ujævnt, med den største dosis ved sengetid.

*Maksimal dosis*

For at opnå fuld terapeutisk effekt kan enkelte patienter have behov for større doser, i hvilket tilfælde hensigtsmæssige øgninger (ikke over 100 mg) er tilladt op til 900 mg/dag. Man bør dog være opmærksom på den øgede risiko for bivirkninger (særligt krampeanfald) ved doser over 450 mg/dag.

*Vedligeholdelsesdosis*

Efter der er opnået maksimal terapeutisk effekt, kan mange patienter behandles effektivt ved lavere doser. Omhyggelig nedtitrering anbefales derfor. Behandlingen bør opretholdes i mindst 6 måneder. Hvis den daglige dosis ikke overstiger 200 mg, kan administration 1 gang dagligt om aftenen være hensigtsmæssig.

*Seponering af behandling*

Hvis der planlægges seponering af clozapinbehandlingen, anbefales en gradvis reduktion i dosis over en periode på 1 til 2 uger. Hvis akut seponering er nødvendig, bør patienten omhyggeligt observeres for optræden af seponeringsreaktioner (se pkt. 4.4).

*Genoptagelse af behandlingen*

Hos patienter, hvor der er gået mere end 2 dage siden sidste dosis af clozapin, bør behandlingen genstartes med 12,5 mg (en halv 25 mg tablet) en eller to gange den første dag. Hvis denne dosis er veltolereret, kan det muligvis lade sig gøre at titrere dosis til terapeutisk niveau hurtigere end det anbefales ved initial behandling. Patienter, der tidligere har oplevet respirationsophør eller hjertestop ved initial dosering (se pkt. 4.4.), men efterfølgende kunne titreres med succes til terapeutisk dosis, bør dog re-titreres med stor forsigtighed.

Psykotiske lidelser i forbindelse med Parkinsons sygdom i tilfælde af behandlingssvigt ved standardregime

*Påbegyndelse af behandling*

Startdosis må ikke overstige 12,5 mg/dag (en halv 25 mg tablet) indtaget om aftenen. Efterfølgende dosisøgninger skal ske i trin af 12,5 mg, med maksimalt to trin per uge, op til maksimalt 50 mg-en dosis, der først kan nås ved afslutningen af den anden uge. Den totale daglige dosis bør helst gives som enkeltdosis om aftenen.

*Terapeutisk doseringsinterval*

Den gennemsnitlige effektive dosis er som regel mellem 25 og 37,5 mg/dag. Hvis behandling i mindst en uge med en dosis på 50 mg ikke giver tilfredsstillende terapeutisk respons, kan dosis forsigtigt øges i trin af 12,5 mg/uge.

*Maksimal dosis*

Doser på 50 mg/dag bør kun overskrides i særlige tilfælde, og den maksimale dosis på 100 mg/dag må aldrig overskrides.

Dosisstigninger bør begrænses eller udsættes, hvis der opstår ortostatisk hypotension, voldsom sedering eller konfusion. Blodtrykket skal monitoreres i løbet af de første ugers behandling.

*Vedligeholdelsesdosis*

Ved fuldstændig remission af psykotiske symptomer i mindst 2 uger kan anti-parkinson-behandlingen øges, hvis dette er indiceret på baggrund af motorisk status. Hvis dette resulterer i recidiv af psykotiske symptomer, kan dosis af clozapin øges i trin af 12,5 mg/uge, op til maksimalt 100 mg/dag, taget i en eller to delte doser (se ovenfor).

*Seponering af behandling*

Der anbefales en gradvis reduktion af dosis i trin af 12,5 mg over en periode på mindst en uge (helst to).

Behandlingen skal straks seponeres i tilfælde af neutropeni eller agranulocytose (se pkt. 4.4). Det er i denne situation vigtigt at monitorere patienten omhyggeligt psykiatrisk, da symptomer kan recidivere meget hurtigt.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion skal modtage clozapin med forsigtighed med regelmæssig monitorering af leverfunktionstests (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Der er ikke blevet udført pædiatriske studier. Clozapins sikkerhed og virkning hos børn og unge under 16 år er endnu ikke klarlagt. Det bør ikke bruges i denne gruppe før yderligere data bliver tilgængelig.

*Ældre (patienter på 60 år eller derover)*

Ved initiering af behandling anbefales en speciel lav dosis (12,5 mg gives en gang daglig den første dag), med efterfølgende dosisstigninger begrænset til 25 mg/dag.

**Administration**

Froidir er til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

• Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

• Patienter der ikke er i stand til at få foretaget regelmæssige blodprøver.

• Toksisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytose i anamnesen (med undtagelse af granulocytopeni/agranulocytose fra tidligere kemoterapi).

• Tidligere clozapin-induceret agranulocytose.

• Behandling med clozapin må ikke påbegyndes samtidig med lægemidler, der vides at have betydeligt potentiale for at medføre agranulocytose; samtidigt brug af depot-antipsykotika frarådes.

• Nedsat knoglemarvsfunktion.

• Ukontrolleret epilepsi.

• Alkoholisk eller anden toksisk psykose, påvirkning af stoffer, komatøse tilstande.

• Kredsløbskollaps og/eller CNS-depression af enhver årsag.

• Svære nyre- eller hjerteforstyrrelser (f.eks. myokarditis).

• Aktiv leversygdom forbundet med kvalme, anoreksi eller gulsot; progressiv leversygdom, leversvigt.

• Paralytisk ileus.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Agranulocytose

Clozapin kan medføre agranulocytose. Forekomsten af agranulocytose og fatalitetsraten hos dem, der udvikler agranulocytose, er faldet betragteligt siden indførelsen af monitorering af leukocytter og neutrofilocytter. Følgende sikkerhedsmæssige forholdsregler er derfor påkrævede og bør udføres i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

På grund af de risici der er forbundet med clozapin, skal brugen begrænses til patienter, hvor behandling er indiceret som angivet i pkt. 4.1 og:

* som initialt har normale leukocyt- ≥ (3500/mm3 (3,5x109/l)) og neutrofilocyttal ≥ 2000/mm3 (2,0x109/l)) samt
* hvor regelmæssige målinger af leukocytter og neutrofilocytter kan udføres ugentlig i løbet af de første 18 uger af behandlingen og herefter mindst hver 4. uge. Monitoreringen bør forsætte gennem hele behandlingen og 4 uger efter fuldstændig seponering af clozapin.

*Før påbegyndelse af behandling med clozapin skal patienterne have taget blodprøver (se "agranulocytose"), have optaget en anamnese og gennemført en helbredsundersøgelse. Patienter med hjertesygdom eller abnorme kardielle resultater af undersøgelser i anamnesen bør henvises til en specialist til yderligere undersøgelser, som kan inkludere et EKG, og patienten bør kun behandles, hvis de forventede fordele klart opvejer risiciene (se pkt. 4.3). Den ordinerende læge bør overveje at foretage et EKG før behandling.*

|  |
| --- |
| Ordinerende læger skal følge de angivne forholdsregler fuldstændigt.  Inden påbegyndelse af behandling skal lægen så godt det er muligt sikre sig, at patienten ikke tidligere har oplevet hæmatologiske bivirkninger i forbindelse med clozapin, der medførte behov for seponering. Lægemidlet bør ikke ordineres for længere perioder end intervallet mellem to blodprøver.  Akut seponering af clozapin er påkrævet hvis leukocyttallet er mindre end 3000/mm3 (3,0×109/l) eller neutrofilocyttallet er mindre end 1500/mm3 (1,5×109/l) på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af behandlingen med clozapin. Patienter som har fået seponeret clozapin på baggrund af fald i leukocytter eller neutrofilocytter må ikke genoptage behandlingen med clozapin.  Ved hver konsultation skal patienten i behandling med clozapin mindes om straks at kontakte den behandlende læge, hvis der opstår nogen form for infektion. Man bør være særlig opmærksom på influenzalignende symptomer, såsom feber eller ondt i halsen, samt andre tegn på infektion, som kan være en indikation på neutropeni. Patienten og patientens omsorgspersoner skal informeres om, at patienten i sådanne tilfælde straks skal have foretaget blodtælling. Ordinerende læger opfordres til at registrere alle patientens blodprøveresultater og at tage de nødvendige skridt i forhold til at forhindre, at disse patienter uforsætlig behandles med stoffet i fremtiden.  Patienter med primære knoglemarvsforstyrrelser i anamnesen bør kun behandles, hvis det vurderes, at fordelene opvejer risikoen. De bør vurderes omhyggeligt af en hæmatolog inden påbegyndelse af behandling med clozapin.  Behandling af patienter med lavt leukocyttal på grund af benign etnisk neutropeni bør overvejes grundigt, og bør kun startes på clozapin efter aftale med en hæmatolog. |

Monitorering af leukocytter og neutrofilocytter

Inden for 10 dage før påbegyndelse af behandling med clozapin, skal der måles leukocytter og differentierede blodværdier for at sikre, at kun patienter med normalt leukocyttal og neutrofilocyttal (leukocyttal ≥ 3500/mm3 (3,5×109/l) og neutrofilocyttal ≥ 2000/mm3 (2,0×109/l)) bliver behandlet med clozapin. Efter påbegyndelse af behandling med clozapin skal leukocytter og neutrofilocytter monitoreres ugentligt igennem de første 18 uger og herefter mindst hver 4. uge.

Monitoreringen skal fortsætte gennem hele behandlingen og 4 uger efter fuldstændig seponering af clozapin eller indtil laboratorieværdierne er normaliserede (se ’Lavt leukocyttal/neutrofilocyttal’ nedenfor). Ved hver konsultation, skal patienten mindes om straks at kontakte ordinerende læge, hvis der opstår nogen form for infektion, feber, ondt i halsen eller andre influenzalignende symptomer. Hvis et eller flere af disse symptomer eller tegn på infektion opstår, skal der straks måles leukocyttal og udføres differentierede blodværdier.

Lavt leukocyttal og neutrofilocyttal

Hvis leukocyttallet falder til mellem 3500/mm3 (3,5×109/l) og 3000/mm3 (3,0×109/l) eller neutrofilocyttallet til mellem 2000/mm3 (2,0×109/l) og 1500/mm3 (1,5×109/l) ved behandling med clozapin, skal der måles laboratorieværdier mindst to gange om ugen indtil patientens leukocyt- og neutrofilocyttal er stabiliseret inden for henholdsvis 3000-3500/mm3 (3,0-3,5×109/l) og 1500-2000/mm3 (1,5-2,0×109/l) eller højere.

Akut seponering af clozapin er påkrævet hvis leukocyttallet er mindre end 3000/mm3 (3,0×109/l) eller neutrofilocyttallet er mindre end 1500/mm3 (1,5×109/l) på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af behandlingen med clozapin. Leukocyttal og differentierede blodværdier bør da måles dagligt, og patienten skal omhyggeligt monitoreres for influenzalignende symptomer eller andre symptomer, der tyder på infektion. Blodværdier bør bekræftes ved to blodprøver på to på hinanden følgende dage; clozapin bør dog seponeres efter den første blodprøve.

Hæmatologisk vurdering efter seponering af clozapin er påkrævet, indtil der er konstateret hæmatologisk remission.

**Tabel 1**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Blodværdier | | Påkrævet handling |
| Leukocytter/mm3 (/l) | Neutrofilocytter/mm3 (/l) |
| ≥3500 (≥3,5×109) | ≥2000 (≥2,0×109) | Fortsæt behandling med clozapin |
| Mellem ≥3000 og <3500 (≥3,0×109 og <3,5×109) | Mellem ≥1500 og <2000 (≥1,5×109 og <2,0×109) | Fortsæt behandling med clozapin, tag blodprøver to gange ugentligt indtil værdierne stabiliseres eller øges |
| <3000 (<3,0×109) | <1500 (<1,5×109) | Seponér straks behandling med clozapin, tag blodprøver dagligt indtil værdierne normaliseres, monitorer for infektion. Genoptag ikke behandlingen. |

**Hvis clozapin seponeres, og der ses yderligere fald i leukocytter til under 2000/mm3 (2,0×109/l) og/eller fald i neutrofilocytter til under 1000/mm3 (1,0×109/l), bør behandlingen varetages af en erfaren hæmatolog.**

Seponering af behandling af hæmatologiske årsager

Patienter, der har fået seponeret behandling med clozapin på grund af leukocyt- eller neutrofilocytforstyrrelser (se ovenfor), må ikke genoptage behandlingen med clozapin.

Ordinerende læger opfordres til at registrere alle patientens blodprøveresultater og at tage de nødvendige skridt i forhold til at forhindre, at disse patienter uforsætligt behandles med stoffet i fremtiden.

Seponering af behandling af andre årsager

Patienter, der har været i behandling med clozapin i mere end 18 uger, og som har fået behandlingen seponeret i mere end 3 dage, men mindre end 4 uger, bør monitoreres ugentligt med henblik på leukocytter og neutrofilocytter i yderligere 6 uger. Hvis der ikke opstår hæmatologiske abnormiteter, kan monitoreringsintervallerne på 4 uger genoptages. Hvis behandling med clozapin har været afbrudt i 4 uger eller mere, skal der monitoreres ugentligt i de følgende 18 ugers behandling og dosis re-titreres (se pkt. 4.2).

**Hjælpestoffer**

Dette lægemiddel indeholder lactose (som monohydrat)

Patienter med sjælden arvelig galactoseintoleransforstyrrelse, total lactasemangel eller glucose-galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

Eosinofili

I tilfælde af **eosinofili**, anbefales det at seponere clozapin hvis eosinofiltallet stiger til over 3000/mm3 (3,0×109/l), og først at påbegynde behandlingen igen efter eosinofiltallet er faldet til under 1000/mm3 (1,0×109/l).

Trombocytopeni

I tilfælde af **thrombocytopeni** anbefales det at seponere behandling med clozapin, hvis thrombocyttallet falder til under 50 000/mm3 (50×109/l).

Hjerte-karsygdomme

**Ortostatisk hypotension**, med eller uden synkope, kan opstå under behandling med clozapin. Kollaps kan i sjældne tilfælde være udtalt og kan være ledsaget af hjertestop og/eller vejrtrækningsstop. Der er større risiko for sådanne tilfælde ved samtidig brug af benzodiazepiner og andre psykotropiske midler (se pkt. 4.5) og under den initiale titrering i forbindelse med hurtig dosisstigning; i meget sjældne tilfælde er de opstået efter den første dosis. Patienter, der starter behandling med clozapin, skal derfor være under tæt medicinsk supervision. Monitorering af stående blodtryk og ryglejeblodtryk er nødvendigt i løbet af de første ugers behandling hos patienter med Parkinsons sygdom.

Analyse af sikkerhedsdatabaser tyder på, at brug af clozapin er forbundet med en øget risiko for **myokarditis,** særligt under, men ikke begrænset til, de første to måneders behandling. Nogle tilfælde af myokarditis har været fatale. Der er også rapporteret **perikarditis/perikardieeffusion** og **kardiomyopati** i forbindelse med anvendelse af clozapin; disse rapporter indeholder også fatale tilfælde. Myokarditis eller kardiomyopati bør mistænkes hos patienter, der oplever vedvarende takykardi under hvile, særligt i de første to måneder af behandlingen, og/eller palpitationer, arytmier, brystsmerter og andre tegn og symptomer på hjertesvigt (f.eks. uforklaret træthed, dyspnø, takypnø) eller symptomer, der ligner myokardieinfarkt. Andre symptomer som kan være til stede, ud over de ovenfor nævnte, inkluderer influenzalignende symptomer. Hvis der er mistænke om myokarditis eller kardiomyopati, skal clozapin behandlingen seponeres omgående og patienten henvises straks til en kardiolog.

Hos patienter, som er diagnoseret med kardiomyopati under behandlingen med clozapin, er der risiko for at udvikle mitralklapinsufficiens. Mitralklapinsufficiens er blevet rapporteret i tilfælde af kardiomyopati relateret til clozapinbehandling. I tilfældende af mitralklapinsufficiens blev der rapporeret enten mild eller moderat mitral regurgitation i todimensional ekkokardiografi (2DEcho) (se pkt.4.8).

Patienter med clozapin-induceret myokarditis eller kardiomyopati bør ikke genoptage behandlingen med clozapin.

Myokardieinfarkt

Efter markedsføring rapporteret om tilfælde af **myokardieinfarkt**, inklusiv fatale tilfælde. Foretagelse af en kausalitets vurdering var svær i de fleste tilfælde pga. alvorlig tidligere hjertesygdom og plausible alternative årsager.

Forlængelse af QT interval

Som med anden antipsykotika anbefales det at udvise forsigtighed hos patienter med kendt hjertekarsygdom eller arvelig **QT-forlængelse**.

Som med anden antipsykotika anbefales det at udvise forsigtighed, når clozapin ordineres sammen med lægemidler, der er kendt for at øge QT-intervallet.

Cerebrovaskulære bivirkninger

I randomiserede placebo-kontrollerede kliniske studier, er der blevet set en ca. 3 gange øget risiko for **cerebrovaskulære bivirkninger** i demenspopulationen med nogle atypiske antipsykotika. Mekanismen bag denne øgede risiko er ikke kendt. En øget risiko kan ikke udelukkes for andre antipsykotika eller andre patientpopulationer. Clozapin skal bruges med forsigtighed i patienter med øget risiko for slagtilfælde.

Risiko for tromboembolisme

Da clozapin kan være forbundet med **tromboembolisme**, skal immobilisering af patienter undgås.

Der er blevet rapporteret tilfælde af venøs tromboembolisme (VTE) med antipsykotiske lægemidler. Da patienter behandlet med antipsykotika ofte er forbundet med sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med clozapin, og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

Krampeanfald

Patienter med epilepsi i anamnesen bør monitoreres tæt under behandling med clozapin, da der er rapporteret dosisrelaterede kramper. I sådanne tilfælde bør dosis reduceres (se pkt. 4.2), og om nødvendigt bør antikonvulsiv behandling påbegyndes.

Antikolinerge effekter

Clozapin udøver antikolinerg aktivitet, hvilket kan give bivirkninger fra hele kroppen. Omhyggelig supervision er indiceret i tilfælde af **forstørret prostata** og **snævervinklet glaukom**. Clozapin er, sandsynligvis på grund af dets antikolinerge egenskaber, forbundet med varierende grader af **nedsat intestinal peristaltik** fra **obstipation** til **intestinal obstruktion**, **fæcal ophobning,** **paralytisk ileus, megacolon og intestinal infarkt/iskæmi** (se pkt. 4.8). Dette har i sjældne tilfælde været fatalt. Særlig omhyggelighed er nødvendig hos patienter i samtidig behandling med medicin, der vides at forårsage obstipation (specielt lægemidler med antikolinerge egenskaber såsom antipsykotika, antidepressiva og antiparkinsonmidler) og hos patienter med colonsygdom eller indgreb i nedre abdomen i anamnesen, da dette kan forværre situationen. Det er vigtigt, at obstipationen erkendes og behandles aktivt.

Feber

Patienterne kan under behandling med clozapin opleve forbigående **temperaturstigninger** over 38 °C, med de højeste temperaturer inden for de første 3 ugers behandling. Denne feber er sædvanligvis benign. Den kan lejlighedsvist være forbundet med en øgning eller et fald i leukocytter. Patienter med feber bør omhyggeligt undersøges med henblik på at udelukke muligheden for en underliggende infektion eller udvikling af agranulocytose. I tilfælde af høj feber bør muligheden for **malignt neuroleptikasyndrom** (NMS) overvejes. Hvis diagnosen NMS bliver bekræftet, skal clozapin øjeblikkeligt seponeres, og passende medicinsk behandling skal iværksættes.

Fald

Clozapin kan forårsage anfald, somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet, hvilket kan føre til fald og dermed brud eller andre skader. For patienter med sygdomme eller tilstande, eller patienter der tager medicin, der kan forværre disse virkninger, vurderes ​​faldrisici ved indledning af antipsykotisk behandling samt regelmæssigt for patienter under langvarig antipsykotisk behandling.

Metaboliske ændringer

Atypiske antipsykotiske lægemidler inklusive clozapin har været forbundet med metaboliske ændringer, der kan øge den kardiovaskulære/cerebrovaskulære risiko. Disse metaboliske ændringer kan omfatte hyperglykæmi, dyslipidæmi og vægtøgning. Atypiske antipsykotiske lægemider kan forårsage metaboliske ændringer, men hver klasse har dets egen specifikke profil.

*Hyperglykæmi*

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om nedsat glucosetolerance og/eller udvikling eller forværring af diabetes mellitus under behandling med clozapin. Der er endnu ikke fastlagt en mekanisme for den mulige sammenhæng. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret svær hyperglykæmi med ketoacidose eller hyperosmolært koma hos patienter uden tidligere tilfælde af hyperglykæmi i anamnesen. Nogle tilfælde har været fatale. Da opfølgningsdata blev tilgængelige, medførte seponering af clozapin oftest remission af den nedsatte glucosetolerance, og genoptagelse af clozapin medførte recidiv. Patienter med veletableret diabetes mellitus, som er begyndt at tage atypiske antipsykotika, skal monitoreres regelmæssigt for forværret glukosekontrol. Patienter med risikofaktorer for diabetes mellitus (f.eks. overvægt, familieanamnese med diabetes mellitus) som skal begynde at tage atypiske antipsykotika, skal have målt fastende blodsukker ved begyndelsen af behandlingen og regelmæssigt under behandling. Patienter, der udvikler symptomer på hyperglykæmi under behandling med atypiske antipsykotika skal have målt fastende blodsukker. I nogle tilfælde er hyperglykæmi forsvundet efter seponering af atypiske antipsykotika, men nogle patienter krævede fortsat antidiabetisk behandling på trods af seponering af det mistænkte lægemiddel. Seponering af clozapin bør overvejes hos patienter, hvor aktiv behandling af hyperglykæmi ikke har haft effekt.

*Dyslipidæmi*

Uønskede ændringer i lipider er blevet set hos patienter behandlet med antipsykotika, inklusiv clozapin. Klinisk monitorering, inklusive baseline og periodisk opfølgning af forhøjede lipider hos patienter, der tager clozapin, anbefales.

*Vægtøgning*

Vægtning er blevet set med atypiske antipsykotika, inklusiv clozapin. Klinisk monitorering af vægten anbefales.

Ophørs- og seponeringseffekter

Der er rapporteret om akutte seponeringsreaktioner som følge af pludseligt ophør med clozapin, hvorfor gradvis seponering anbefales. Hvis pludseligt ophør er nødvendigt (f.eks. på grund af leukopeni), bør patienten observeres nøje for tilbagevenden af psykotiske symptomer og symptomer relateret til kolinerg rebound såsom voldsom svedtendens, hovedpine, kvalme, opkastning og diarré.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med stabil præeksisterende leversygdom kan tage clozapin, men regelmæssige leverfunktionstests er nødvendigt. Leverfunktionstests skal udføres hos patienter med symptomer på mulig **leversygdom**, f.eks. kvalme, opkastning og/eller appetitløshed opstået under clozapin-behandling. Hvis de forhøjede værdier er kliniske relevante (mere end 3 gange den øvre normalværdi) eller hvis symptomer på gulsot opstår, skal behandlingen med clozapin seponeres. Den kan kun genoptages (se "Genbehandling" i pkt. 4.2), når resultaterne for leverfunktionstests er normale. I sådanne tilfælde skal leverfunktionen monitoreres tæt efter genoptag af clozapin.

*Patienter på 60 år eller derover*

Behandlingen af patienter på 60 år eller derover anbefales påbegyndt ved lavere dosis (se pkt. 4.2).

Der kan opstå ortostatisk hypotension ved behandling med clozapin, og der har været rapporter om takykardi, som kan være vedvarende. Patienter på 60 år eller derover, specielt de med kompromitteret kardiovaskulær funktion, kan være mere følsomme over for disse bivirkninger.

Patienter på 60 år eller derover kan også være særligt følsomme over for clozapins antikolinerge effekt, såsom urinretention og obstipation.

Øget mortalitet hos ældre patienter med demens

Data fra to store observationsstudier har vist, at ældre mennesker med demens, som er i behandling med antipsykotiske lægemidler, har en let forøget risiko for død sammenlignet med dem, der ikke er i behandling. Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at kunne give et sikkert estimat på den præcise størrelse på risikoen, og baggrunden for den øgede risiko er ikke kendt.

Clozapin er ikke godkendt til behandling af demensrelaterede adfærdsforstyrrelser.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Kontraindikationer for samtidig brug

Stoffer, der vides at have betydeligt potentiale for knoglemarvsdepression, må ikke anvendes sammen med clozapin (se pkt. 4.3).

Langtidsvirkende depot-antipsykotika (med myelosuppressivt potentiale) må ikke anvendes samtidig med clozapin, da disse ikke kan fjernes hurtigt fra kroppen i tilfælde, hvor dette kan være nødvendigt, f.eks. ved neutropeni (se pkt. 4.3).

Alkohol bør ikke anvendes samtidig med clozapin på grund af den mulige forstærkede sedering.

Forsigtighedsregler inklusive dosisjustering

Clozapin kan forstærke den centrale virkning af CNS-deprimerende midler, såsom narkotika, antihistaminer og benzodiazepiner. Særlig forsigtighed anbefales når clozapin-behandling startes hos patienter i behandling med et benzodiazepin eller andet psykotropisk stof. Disse patienter kan have øget risiko for kredsløbskollaps som i sjældne tilfælde kan være udtalt og kan medføre hjerte- og/eller vejrtrækningsstop. Det er ikke klart, hvorvidt hjerte- eller vejrtrækningsstop kan forhindres ved dosisjustering.

På grund af risiko for forstærket virkning er forsigtighed nødvendig ved samtidig administration af stoffer med antikolinerg, hypotensiv eller respirationsdeprimerende virkning.

På grund af dets anti-alpha-adrenerge egenskaber kan clozapin reducere den blodtryksøgende effekt af noradrenalin og andre overvejende alpha-adrenerge midler og ophæve adrenalins pressor-effekt.

Samtidig administration af lægemidler, der vides at hæmme aktiviteten af visse cytokrom P450-isozymer, kan øge koncentrationen af clozapin, og det kan være nødvendigt at reducere dosis af clozapin for at undgå bivirkninger. Dette er vigtigst for CYP1A2-hæmmere såsom koffein (se nedenfor), perazin samt SSRI’et fluvoxamin. Visse andre SSRI’ere, såsom fluoxetin, paroxetin og, i mindre grad, sertralin, er CYP2D6-hæmmere, og større farmakokinetiske interaktioner med clozapin er derfor mindre sandsynlig. Ligeledes er farmakokinetiske interaktioner med CYP3A4-hæmmere, såsom azol-antimykotika, cimetidin, erythromycin samt proteasehæmmere, usandsynlige, selv om tilfælde er rapporteret.

Hormonelle kontraceptiva (inclusive østrogen/progesterone kombinationer eller progesterone alene) er CYP1A2-, CYP3A4- og CYP2C19-hæmmere. Derfor kan initiering eller seponering af hormonelle kontraceptiva kræve en dosisjustering af clozapin alt efter den enkelte patients medicinske behov. Da plasmakoncentrationen af clozapin øges af koffein og reduceres med næsten 50 % efter en 5-dages koffeinfri periode, kan justering af clozapindosis være nødvendig, hvis koffein-indtaget ændres. I tilfælde af pludseligt rygeophør kan plasmakoncentrationen af clozapin øges, hvilket kan medføre øgning i bivirkninger.

Der har været rapporteret om tilfælde af interaktion mellem citalopram og clozapin, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger associeret med clozapin. Disse interaktioner er ikke blevet fuldt belyst.

Samtidig administration af stoffer, der vides at inducere cytokrom P450-enzymer, kan nedsætte plasmakoncentrationen af clozapin og medføre reduceret effekt. Stoffer, der vides at inducere aktiviteten af cytochrom P450-enzymer, med indberettede interaktioner med clozapin, inkluderer bl.a. carbamazepin (må ikke anvendes samtidig med clozapin pga. dets myelosuppressive potentiale), phenytoin og rifampicin. Kendte induktorer af CYP1A2 som omeprazol kan føre til nedsat niveau af clozapin. Den potentielle mulighed for clozapins reducerede effekt bør overvejes, når det bruges sammen med disse stoffer.

Andet

Samtidigt brug af litium eller andre CNS-aktive midler kan forøge risikoen for udvikling af malignt neuroleptikasyndrom (NMS).

Der er rapporteret sjældne, men alvorlige tilfælde af kramper, inklusive debut af kramper hos non-epileptiske patienter, samt isolerede tilfælde af delirium i forbindelse med samtidig administration af clozapin og valproinsyre. Disse virkninger skyldes muligvis en farmakodynamisk interaktion, hvor mekanismen endnu ikke er bestemt.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter i samtidig behandling med stoffer, der hæmmer eller inducerer cytokrom P450-isozymer. Der er indtil nu ikke observeret klinisk relevante interaktioner med tricykliske antidepressiva, phenothiaziner og type IC anti-arytmika, som vides at bindes til cytokrom-P4502D6.

Som ved andre antipsykotika skal clozapin udskrives med forsigtighed sammen med lægemidler, der vides at øge QTc-intervallet eller give elektrolyt-ubalance.

En oversigt over de lægemiddelinteraktioner med clozapin, der menes at være vigtigst, er givet i Tabel 2 herunder. Listen er ikke fuldstændig.

**Tabel 2:** Anbefalinger for de mest almindelige lægemiddelinteraktioner med clozapin

| **Lægemiddel** | **Interaktioner** | **Kommentarer** |
| --- | --- | --- |
| Knoglemarvshæmmere (f.eks. carbamazapin, chloramphenicol), sulphonamider (f.eks.sulphamethoxazol-trimethoprim), pyrazolon analgetika (f.eks. phenylbutazon), penicilamin, cytotoksiske stoffer og langtidsvirkende depotinjektioner af antipsykotika | Interagerer ved at øge risikoen og/eller graden af knoglemarvshæmning | Clozapin **må ikke benyttes** samtidig med andre stoffer med et kendt potentiale for at hæmme knoglemarvsfunktionen (se pkt. 4.3) |
| Benzodiazepiner | Samtidig brug kan øge risikoen for kredsløbskollaps, hvilket kan medføre hjerte- og/eller respirationsstop | Selv om det sjældent forekommer, advares mod at anvende disse stoffer sammen. Rapporter antyder, at respiratorisk depression og kollaps mere sandsynligt forekommer ved starten af denne kombination end når clozapin tilføjes et etableret benzodiazepin regime. |
| Antikolinergika | Clozapin potenserer virkningen af disse stoffer ved additiv antikolinerg aktivitet | Observer patienter for antikolinerge bivirkninger f.eks. obstipation, særligt når anvendt som hjælp til at kontrollere hypersalivation. |
| Antihypertensiva | Clozapin kan potensere den hypotensive virkning af disse stoffer som følge af dets sympatomimetisk antagonistiske virkning | Forsigtighed tilrådes hvis clozapin anvendes samtidig med antihypertensiva. Patienter bør advares om risikoen for hypotension, særligt i perioden med initial dosistitrering. |
| Alkohol, MAO-hæmmere, CNS depresserende stoffer, inklusive narkotika og benzodiazepiner | Forstærket central virkning. Additiv CNS-depression samt forstyrret kognitiv og motorisk præstation ved kombinationsbehandling med disse stoffer | Forsigtighed tilrådes hvis clozapin anvendes samtidig med andre CNS aktive stoffer. Advar patienter om de muligt øgede sedative virkninger og advar dem mod at køre eller betjene maskiner. |
| Stoffer med høj proteinbinding (f.eks. warfarin og digoxin) | Clozapin kan forårsage en stigning i plasmakoncentrationen af disse stoffer som følge af fortrængning fra plasmaproteiner | Patienter bør monitoreres for forekomsten af bivirkninger forbundet med disse stoffer, og dosis af det proteinbundne stof justeres om nødvendigt. |
| Phenytoin | Tilføjelse af phenytoin til clozapin-regimet kan forårsage en nedgang i plasmakoncentrationen af clozapin. | Såfremt phenytoin skal benyttes bør patienten monitoreres tæt for en forværring eller tilbagevenden af psykotiske symptomer. |
| Lithium | Samtidig brug kan øge risikoen for udvikling af malignt neuroleptikasyndrom (NMS). | Observer for tegn og symptomer på NMS. |
| CYP1A2-inducerende stoffer (f.eks. omeprazol) | Samtidig anvendelse kan nedsætte clozapin-niveauet. | Potentiale for reduceret effekt af clozapin bør tages i betragtning. |
| CYP1A2-hæmmende stoffer (f.eks. fluvoxamin, koffein, ciprofloxan, perazin eller hormonelle antikonceptiva (hæmmer af CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19) | Samtidig anvendelse kan øge clozapin-niveauet. | Potentiale for tiltagne bivirkninger. Forsigtighed er nødvendig ved ophør med samtidig anvendelse af CYP1A2-hæmmende stoffer, da der vil forekomme et fald i clozapin-niveauet.  Hæmning af CYP2C19 kan have minimal effekt. |

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er kun begrænsede kliniske data for anvendelse af clozapin til gravide. Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Bør kun anvendes med forsigtighed til gravide.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inkl. clozapin) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for at få bivirkninger som f.eks. ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer i varierende sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der har været rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, respirationsforstyrrelser eller spiseforstyrrelser. Derfor skal nyfødte monitoreres omhyggeligt.

Amning

Dyrestudier tyder på, at clozapin udskilles i modermælk og har en effekt i det ammede spædbarn; mødre der får clozapin bør derfor ikke amme.

Fertilitet

De begrænsede data, der foreligger om clozapins virkninger på fertiliteten hos mennesker, er ikke entydige. Hos han- og hunrotter påvirkede clozapin ikke fertiliteten, når det blev administreret i en dosis på op til 40 mg/kg, svarende til en dosis hos mennesker på 6,4 mg/kg eller ca. en tredjedel af den maksimalt tilladte humane dosis til voksne.

Kvinder i den fødedygtige alder

Kvinder, der skifter fra andet antipsykotika til clozapin, kan opleve igen at menstruere normalt. Kvinder i den fødedygtige alder bør derfor anvende relevant og sufficient antikonception.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Da clozapin virker sederende og sænker krampetærsklen, bør aktiviteter såsom at føre motorkøretøj og betjene maskiner undgås, særligt i de første uger af behandlingen.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

For størstedelens vedkommende kan clozapins bivirkningsprofil forudses ud fra de farmakologiske egenskaber. En vigtig undtagelse er stoffets tendens til at forårsage agranulocytose (se pkt. 4.4). På grund af denne risiko er brugen begrænset til behandlingsresistent skizofreni samt psykose, der opstår i forbindelse med Parkinsons sygdom med behandlingssvigt ved standardregime. Selvom monitorering af blodværdier er en vigtig del af plejen af patienter, der får clozapin, skal lægen være opmærksom på andre sjældne, men alvorlige bivirkninger, som kun kan diagnosticeres i de tidlige stadier ved omhyggelig observation og kommunikation med patienten, for at undgå morbiditet og mortalitet.

De mest alvorlige bivirkninger, der er set med clozapin, er agranulocytose, krampeanfald, hjerte-karsygdomme og feber (se pkt. 4.4). De mest almindelige bivirkninger er sløvhed/sedation, svimmelhed, takykardi, forstoppelse og øget spytproduktion.

Data fra kliniske forsøg viste en varierende andel af clozapin-behandlede patienter (fra 7,1 til 15,6 %), der stoppede pga. en bivirkning, kun omfattende dem, der kunne forbindes med clozapin. De mere almindelige bivirkninger, der kunne føre til ophør, var leukopeni, somnolens, svimmelhed (inklusive vertigo) og psykiske forstyrrelser.

Blod og lymfesystem

Der er en udtalt forbindelse mellem udvikling af granulocytopeni og agranulocytose og behandling med clozapin. Selvom dette sædvanligvis er reversibelt ved seponering af behandling, kan agranulocytose medføre sepsis og kan være fatalt. Da akut seponering af behandling er nødvendig for at undgå udvikling af livstruende agranulocytose, er monitorering af leukocyttal påkrævet (se pkt. 4.4). Tabel 3 nedenfor viser den estimerede forekomst af agranulocytose for hver behandlingsperiode med clozapin.

**Tabel 3:** Estimeret forekomst af agranulocytose1)

|  |  |
| --- | --- |
| **Behandlingsperiode** | **Forekomst af agranulocytose per 100.000 patientugers2) observation** |
| Uge 0-18 | 32,0 |
| Uge 19-52 | 2,3 |
| Uge 53 og længere | 1,8 |

1) Fra ’UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience’ mellem 1989 og 2001.

2) Patienttid er summen af individuelle tidsenheder, hvor den registrerede patient har fået clozapin inden debut af agranulocytose. For eksempel 100.000 patient-uger hos 1000 patienter registret i 100 uger (100\*1000=100.000), eller 200 patienter som var registreret i 500 uger (200\*500=100.000) inden debut af agranulocytose.

Den kumulative forekomst af agranulocytose i ’UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience’ (0-11,6 år mellem 1989 og 2001) er 0,78 %. Størstedelen af tilfældene (ca. 70 %) forekom inden for de første 18 ugers behandling.

Metabolisme og ernæring

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om nedsat glucosetolerance og/eller udvikling eller forværring af diabetes mellitus under behandling med clozapin. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret svær hyperglykæmi, i visse tilfælde førende til ketoacidose/hyperosmolært koma, hos patienter i behandling med clozapin, uden tidligere tilfælde af hyperglykæmi i anamnesen. Glucoseniveauerne normaliseres hos de fleste patienter efter seponering af clozapin. I få tilfælde recidiverede hyperglykæmien ved genoptagelse af behandling. Selvom de fleste patienter havde risikofaktorer for non-insulin dependent diabetes mellitus, er hyperglykæmi også dokumenteret hos patienter uden kendte risikofaktorer (se pkt. 4.4).

Nervesystemet

Meget almindeligt observerede bivirkninger inkluderer sløvhed/sedering og svimmelhed.

Clozapin kan forårsage EEG-forandringer, inklusiv spike- og wave-komplekser. Det sænker krampetærsklen dosisafhængigt og kan inducere myokloniske kramper og generaliserede krampeanfald. Der er større risiko for disse symptomer ved hurtig dosistitrering og hos patienter med allerede eksisterende epilepsi. I sådanne tilfælde bør dosis reduceres og, om nødvendigt, behandling med antikonvulsiva påbegyndes. Carbamazepin bør undgås på grund af stoffets knoglemarvsdeprimerende potentiale, og andre mulige farmakokinetiske interaktioner med andre antikonvulsiva bør overvejes. Patienter behandlet med clozapin kan i sjældne tilfælde opleve delirium.

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret tardiv dyskinesi hos patienter i behandling med clozapin, som har været behandlet med andre antipsykotika. Patienter der har udviklet tardiv dyskinesi med andre antipsykotika har oplevet bedring med clozapin.

Hjerte

Der kan opstå takykardi og postural hypotension, med eller uden synkope, specielt i de første uger af behandlingen. Prævalens og sværhedsgrad af hypotension afhænger af hastighed og størrelse af dosistitreringen. Der er i forbindelse med behandling med clozapin rapporteret kredsløbskollaps på grund af udtalt hypotension, særligt i forbindelse med aggressiv titrering, med risiko for hjerte- eller vejrtrækningsstop.

En mindre del af patienterne behandlet med clozapin oplever EKG-forandringer svarende til de der ses med andre antipsykotika, inklusive S-T segmentdepression og flade eller inverterede T-takker, som normaliseres efter seponering af clozapin. Den kliniske betydning af disse forandringer er uklar. Der er dog observeret sådanne abnormaliteter hos patienter med myokarditis, som derfor bør overvejes.

Der er rapporteret isolerede tilfælde af kardielle arytmier, perikarditis/perikardiel effusion og myokarditis, af hvilke nogle har været fatale. Størstedelen af myokarditis-tilfældene opstod inden for de første 2 måneder af behandling med clozapin. Kardiomyopati opstod som regel senere i behandlingsforløbet.

Der er rapporteret eosinofili i forbindelse med nogle tilfælde af myokarditis (ca. 14 %) og perikarditis/perikardiel effusion; det vides dog ikke om eosinofili er en pålidelig markør for karditis.

Tegn og symptomer på myokarditis eller kardiomyopati inkluderer vedvarende hvile-takykardi, palpitationer, arytmier, trykken for brystet og andre tegn og symptomer på hjertesvigt (f.eks. uforklaret træthed, dyspnø, takypnø) eller symptomer, der ligner myokardieinfarkt. Andre symptomer som kan være til stede, udover de ovenfor nævnte, inkluderer influenzalignende symptomer.

Pludselig, uforklaret død vides at opstå blandt psykiatriske patienter, der får konventionel antipsykotisk behandling, men også blandt ubehandlede psykiatriske patienter. Sådanne dødsfald er i meget sjældne tilfælde rapporteret blandt patienter i behandling med clozapin.

Vaskulære sygdomme

Der er rapporteret sjældne tilfælde af thromboembolisme.

Luftveje, thorax og mediastinum

Der er i meget sjældne tilfælde opstået respiratorisk depression og respirationssvigt, med eller uden kredsløbskollaps (se pkt. 4.4 samt pkt. 4.5).

Mave-tarm-kanalen

Der er meget hyppigt observeret obstipation og hypersalivation samt hyppige tilfælde af kvalme og opkastning. Der kan i meget sjældne tilfælde opstå ileus (se pkt. 4.4). Behandling med clozapin kan i sjældne tilfælde være forbundet med dysfagi. Aspiration af indtaget føde kan forekomme hos patienter med dysfagi eller som konsekvens af akut overdosering.

Lever og galdeveje

Der kan forekomme forbigående, asymptomatiske stigninger i leverværdier og, i sjældne tilfælde, hepatitis og cholestatisk gulsot. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret fulminant levernekrose. Hvis der udvikles gulsot, skal behandling med clozapin seponeres (se pkt. 4.4). Der er i sjældne tilfælde rapporteret akut pankreatitis.

Nyrer og urinveje

Der er rapporteret isolerede tilfælde af akut interstitiel nefritis i forbindelse med behandling med clozapin.

Det reproduktive system og mammae

Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret priapisme.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Der er rapporteret tilfælde af malignt neuroleptikasyndrom (NMS) hos patienter i behandling med clozapin alene eller i kombination med litium eller andre CNS-aktive lægemidler.

Akutte seponeringsreaktioner er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel (Tabel 4) angiver bivirkninger akkumuleret fra spontane rapporter samt rapporter fra kliniske afprøvninger.

**Tabel 4:** Estimat over frekvensen af behandlingsrelaterede bivirkninger fra spontane rapporter og rapporter fra kliniske afprøvninger.

Bivirkninger er angivet efter frekvens, med anvendelse af følgende benævnelser: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | |
| Ikke kend | Sepsis\* |
| **Blod og lymfesystem** | |
| Almindelig | Leukopeni/fald i leukocyttal/neutropeni, eosinofili, leukocytose. |
| Ikke almindelig | Agranulocytose. |
| Sjælden | Anæmi |
| Meget sjælden | Trombocytopeni, trombocytose |
| **Immunsystemet** | |
| Ikke kendt | Angioødem\*, leukocytoklastisk vaskulitis\*, lægemiddeludslæt med esinofili og systemiske symptomer (DRESS)\* |
| **Det endokrine system** | |
| Ikke kendt | Pseudofæokromocytom\* |
| **Metabolisme og ernæring** | |
| Almindelig | Vægtøgning |
| Sjælden | Diabetes mellitus, nedsat glucosetolerance, fedme\* |
| Meget sjælden | Hyperosmolært koma, ketoacidose, svær hyperglykæmi, hypercholesterolæmi, hypertriglyceridæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | |
| Almindelig | Dysartri |
| Ikke almindelig | Dysfemi |
| Sjælden | Agitation, rastløshed |
| **Nervesystemet** | |
| Meget almindelig | Sløvhed/sedering, svimmelhed |
| Almindelig | Krampeanfald/kramper/myokloniske kramper, ektrapyramidale symptomer, akathisi, tremor, rigiditet, hovedpine |
| Ikke almindelig | Malignant neuroleptikasyndrom |
| Sjælden | Konfusion, delirium |
| Meget sjælden | Tardiv dyskinesi, obsessiv-kompulsiv symptomer |
| Ikke kendt | Kolinerg syndrom (efter pludselig seponering)\*, EEG-forandringer\*, pleurototonus\*, restless legs syndrome (RLS)\* |
| **Øjne** | |
| Almindelig | Sløret syn |
| **Hjerte** | |
| Meget almindelig | Takykardi |
| Almindelig | EKG-forandringer |
| Sjælden | Kredsløbskollaps, arytmier, myokarditis, perikarditis/perikardiel effusion |
| Meget sjælden | Kardiomyopati, hjertestop |
| Ikke kendt | Myokardieinfarkt\*,\*\*, myokarditis\*,\*\*, brystsmerter/angina pectoris\*, atrieflimmer\*, palpitationer\*, mitral-klapinsufficiens associeret med clozapin-relateret kardiomyopati\* |
| **Vaskulære sygdomme** | |
| Almindelig | Synkope, postural hypotension, hypertension |
| Sjælden | Tromboembolisme |
| Ikke kendt | Hypotension\*, venøs tromboemboli |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | |
| Sjælden | Aspiration af indtaget mad, pneumoni og infektioner i de nedre luftveje, som kan være fatale, søvnapnø syndrom\* |
| Meget sjælden | Respiratorisk depression/respirationsstop |
| Ikke kendt | Pleuraeffusion\*, nasal tilstopning\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | |
| Very common | Obstipation, hypersalivation |
| Almindelig | Kvalme, opkastning, anoreksi, mundtørhed |
| Sjælden | Dysfagi |
| Meget sjælden | Intestinal obstruktion/paralytisk ileus/fækal ophobning, forstørret spytkirtel |
| Ikke kendt | Megacolon\*,\*\*, intestinal infarkt/iskæmi\*,\*\*, intestinal necrose\*,\*\*, intestinal ulceration\*,\*\* og intestinal perforation\*,\*\*, diarré\*, maveubehag/halsbrand/dyspepsi\*, colitis\* |
| **Lever og galdeveje** | |
| Almindelig | Forhøjede leverenzymer |
| Sjælden | Pankreatitis, hepatitis, kolestatisk gulsot |
| Meget sjælden | Fulminant levernekrose |
| Ikke kendt | Leversteatose\*, levernekrose\*, levertoksicitet\*, leverfibrose\*, levercirrose\*, leversygdomme inkl. de levertilstande, der fører til livstruende følgevirkninger som fx leverskade (hepatisk, kolestatisk og blandet), leversvigt, som kan være livstruende, og levertransplantation\* |
| **Hud og subkutane væv** | |
| Meget sjælden | Hudreaktioner |
| Ikke kendt | Pigmenteringsforstyrrelser\* |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | |
| Ikke kendt | Rhabdomyolyse\*, muskelsvaghed\*, muskelkramper\*, muskelsmerter\*, systemisk lupus erythematosus\* |
| **Nyrer og urinveje** | |
| Almindelig | Urinretention, urininkontinens |
| Meget sjælden | Tubulointerstitiel nefritis |
| Ikke kend | Nyresvigt\*, nokturnal enurese\* |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** | |
| Ikke kendt | Neonatalt abstinenssyndrom (se pkt. 4.6) |
| **Det reproduktive system og mammae** | |
| Meget sjælden | Priapisme |
| Ikke kendt | Retrograde ejakulation\* |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | |
| Almindelig | Benign hypertermi, forstyrrelser i sved-/temperaturreguleringen feber, træthed. |
| Meget sjælden | Pludselig, uforklaret død |
| Ikke kendt | Polyserositis\* |
| Investigations | |
| Sjælden | Øget CPK |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikatione** | |
| Ikke almindelig | Fald (associeret med clozapin-inducerede anfald, somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet)\* |

\* Bivirkninger udledt fra spontane indberetninger og litteraturbeskrevne tilfælde efter markedsføringen.

\*\* Disse bivirkninger var undertiden fatale.

Der er observeret meget sjældne tilfælde af ventrikulær takykardi og QT forlængelse, som kan være associeret med Torsades des Pointes, men der er dog ingen klar årsagssammenhæng med brug af dette lægemiddel.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Mortaliteten er ca. 12 % i tilfælde af akut forsætlig eller uforsætlig overdosering med clozapin, for hvilke der findes information vedrørende udkommet. De fleste dødsfald var forbundet med hjertesvigt eller pneumoni forårsaget af aspiration og opstod ved doser over 2000 mg. Der har været rapporter om patienter, der har overlevet doser på over 10.000 mg. Hos enkelte voksne, primært personer der ikke tidligere har fået clozapin, har doser helt ned til 400 mg imidlertid medført livstruende komatøse tilstande og i et enkelt tilfælde død. Hos små børn har indtagelse af 50-200 mg medført stærk sedering og koma, uden at være letalt.

Tegn og symptomer

Søvnighed, letargi, arefleksi, koma, konfusion, hallucinationer, agitation, delirium, ekstrapyramidale symptomer, hyper-refleksi, kramper, hypersalivation, mydriasis, sløret syn, termolabilitet, hypotension, kollaps, takykardi, kardielle arytmier, aspirationspneumoni, dyspnø, respiratorisk depression og respiratorisk svigt.

Behandling

Der findes ingen specifik modgift mod clozapin.

Ventrikeltømning og/eller administration af aktivt kul inden for de første 6 timer efter indtagelse af lægemidlet. Peritoneal dialyse og hæmodialyse vil sandsynligvis være uden effekt. Symptomatisk behandling under vedvarende kardiel monitorering, respirationsovervågning, monitorering af elektrolytter og syre-basebalance. Brug af adrenalin bør, på grund af risiko for "reverse-adrenalineffekt", undgås i behandlingen af hypotension.

Tæt medicinsk supervision er nødvendig i mindst 5 dage på grund af risiko for forsinkede reaktioner.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse og speciallæger i psykiatri og neurologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 05 AH 02. Antipsykotika; diazepiner, oxazepiner. thiazepiner og oxepiner,

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Clozapin er vist at være et antipsykotisk middel, der adskiller sig fra klassiske antipsykotika.

I farmakologiske undersøgelser har stoffet ikke induceret katalepsi eller hæmmet apomorfin- eller amfetamininduceret stereotyp adfærd. Det har kun svag dopaminreceptor-blokkerende aktivitet ved D1, D2, D3 og D5 receptorer, men udviser høj potens ved D4 receptoren.

Farmakodynamisk virkning

Clozapin har potent anti-alfa-adrenerg-, antikolinerg-, antihistaminerghæmmede effekt samt hæmmende effekt på arousal-reaktionen. Det er ligeledes vist at besidde antiserotoninerge egenskaber.

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk giver clozapin hurtig og udtalt sedering og udøver antipsykotisk effekt hos skizofrene patienter, der er resistente over for anden behandling. I sådanne tilfælde er clozapin vist at være effektivt til lindring af både positive og negative skizofrene symptomer, hovedsageligt i kort-tids undersøgelser. I en åben klinisk undersøgelse med 319 behandlingsresistente patienter, behandlet i 12 måneder, blev observeret klinisk relevant bedring hos 37 % af patienterne inden for den første behandlingsuge og i yderligere 44 % ved slutningen af de 12 måneder. Bedring blev defineret som ca. 20 % reduktion fra baseline i Brief Psychiatric Rating Scale Scoren. Derudover er der beskrevet bedring i visse dele af den kognitive dysfunktion.

Sammenlignet med klassiske antipsykotika giver clozapin færre alvorlige ekstrapyramidale reaktioner, såsom akut dystoni, parkinsonlignende bivirkninger og akathisia. I modsætning til klassiske antipsykotika giver clozapin lille eller ingen stigninger i prolaktin, og man undgår derved bivirkninger såsom gynækomasti, amenorré, galaktorré og impotens.

En potentielt alvorlig bivirkning ved behandling med clozapin er granulocytopeni og agranulocytose, der opstår med en estimeret hyppighed på henholdsvis 3 % og 0,7 %. Denne risiko taget i betragtning, skal brugen af clozapin begrænses til patienter, der er behandlingsresistente eller patienter med psykose i Parkinsons sygdom, når andre behandlingsstrategier har fejlet (se pkt. 4.1) og som er i stand til at få foretaget regelmæssige hæmatologiske undersøgelser (se pkt. 4.4 og 4.8).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorptionen af oralt administreret clozapin er 90-95 %; hverken hastighed eller omfang af absorptionen påvirkes af mad.

Clozapin gennemgår moderat first-pass metabolisme, medførende en absolut biotilgængelighed på 50-60 %.

Fordeling

Ved steady state-tilstand, når stoffet gives to gange daglig, nås den maksimale koncentration efter gennemsnitligt 2,1 timer (range: 0,4-4,2 timer) med et fordelingsvolumen på 1,6 l/kg. Clozapin bindes med ca. 95 % til plasmaproteiner.

Biotransformation

Clozapin metaboliseres næsten fuldstændig inden udskillelse af CYP1A2 og CYP3A4, samt i et vist omfang af CYP2C19 og CYP2D6. Af hovedmetabolitterne er kun demethylmetabolitten fundet at være aktiv. Dens farmakologiske virkning ligner clozapins, men er betydeligt svagere og af kort varighed.

Elimination

Eliminationen er bifasisk, med en gennemsnitlig halveringstid på 12 timer (range: 6-26 timer). Efter enkeltdoser af 75 mg er den gennemsnitlige halveringstid 7,9 timer; den øges til 14,2 timer når *steady state*-tilstanden nås ved administration af daglige doser af 75 mg i mindst 7 dage.

Der er kun fundet spor af uændret lægemiddel i urin og fæces, ca. 50 % af den administrerede dosis udskilles som metabolitter i urinen og 30 % i fæces.

Linearitet/non-linearitet

Dosisøgninger fra 37,5 mg til 75 mg og 150 mg, givet 2 gange daglig, er fundet ved steady-state at medføre lineær dosisproportionel øgning i AUC og i maksimal og mindste plasmakoncentration.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitet (for reproduktions toksicitet se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon

Silica, kolloid vandfri

Talcum

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister: 3 år

HDPE-beholder: 2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

25 mg: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

100 mg: Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Klar PVC-aluminiumsblister.

Pakningsstørrelser

7, 12, 14, 20, 24, 28, 30, 40, 48, 50, 56, 60, 72, 84, 86, 98, 100 og 250 stk.

Hvid, uigennemsigtig HDPE-beholder med hvid, uigennemsigtig polypropylenlukning med induktionsforseglingsmembran

Pakningsstørrelser: 30, 50, 100 and 250 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

25 mg: 60377

100 mg: 60378

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. september 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. maj 2021