

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Clozapine Actavis 25 mg töflur
Clozapine Actavis 100 mg töflur

Clozapine Actavis getur valdið kyrningaleysi (agranulocytosis). Notkun þess á að takmarkast við sjúklinga:

- með geðklofa sem svara ekki eða þola ekki meðferð með geðrofslyfjum, eða með geðrof tengt Parkinsons-sjúkdómi þegar aðrar meðferðarleiðir hafa brugðist (sjá kafla 4.1)
- sem hafa í upphafi eðlilegan fjölda hvítkorna [fjöldi hvítra blóðkorna $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$), og heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$)] og
- þar sem hægt er að framkvæma reglulegar talningar á fjölda hvítra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga á eftirfarandi hátt: Vikulega fyrstu 18 vikur meðferðar og síðan á að minnsta kosti á fjögurra vikna fresti það sem eftir er meðferðar og 4 vikum eftir að meðferð með Clozapine Actavis er hætt (sjá kafla 4.4).

Læknar sem ávísa lyfinu skulu fylgja nákvæmlega öryggisráðstöfunum sem krafist er. Í hverju viðtal skal minna sjúkling sem fær Clozapine Actavis á að hafa strax samband við lækinn sem sér um meðferðina ef einhvers konar sýking byrjar að gera vart við sig. Gæta skal sérstaklega að inflúensulíkum einkennum svo sem hita og hálsbólgu og öðrum einkennum sýkingar sem geta bent til daufkyrningafæðar (sjá kafla 4.4).

Clozapine Actavis verður að gefa undir nákvæmu lækni eftirliti í samræmi við opinberar leiðbeiningar.

Hjartavöðvabólga

Klózapín tengist aukinni hættu á hjartavöðvabólgu sem hefur, í mjög sjaldgæfum tilvikum, verið banvæn. Aukin hættu á hjartavöðvabólgu er mest á fyrstu tveimur mánuðum meðferðar. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur einnig verið greint frá banvænum tilfellum hjartavöðvakvilla (sjá kafla 4.4).

Hjartavöðvabólgu eða hjartavöðvakvilla skal hafa í huga hjá sjúklingum sem fá þrálátan hraðtakt í hvíld, sérstaklega á fyrstu 2 mánuðum meðferðar og/eða hjartsláttarónot, hjartsláttartruflanir, verk fyrir brjósti og önnur einkenni hjartabilunar (t.d. óútskýrð þreyta, mæði, hraðöndun) eða einkenni sem líkjast hjartadrepi (sjá kafla 4.4).

Ef grunur er um hjartavöðvabólgu eða hjartavöðvakvilla skal strax stöðva meðferð með Clozapine Actavis og vísa sjúklingnum tafarlaust til hjartalæknis (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með hjartavöðvabólgu eða hjartavöðvakvilla af völdum klózapíns eiga ekki að fá klózapín aftur (sjá kafla 4.3 og 4.4).

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 25 mg af klózapíni.
Hjálparefni með þekkta verkun: 48 mg af laktósaeinhýdrati í hverri töflu

Hver tafla inniheldur 100 mg af klózapíni.
Hjálparefni með þekkta verkun: 192 mg af laktósaeinhýdrati í hverri töflu

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Clozapine Actavis 25 mg töflur:

Gul, kringlótt tafla, 6 mm í þvermál, deiliskora á báðum hliðum og merkt „CPN 25“ á annarri hliðinni.

Skipta má töflunni í jafna skammta.

Clozapine Actavis 100 mg töflur:

Gul, kringlótt tafla, 10 mm í þvermál, deiliskora á báðum hliðum og merkt „CPN 100“ á annarri hliðinni.

Skipta má töflunni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Geðklofi sem svarar ekki meðferð

Meðferð hjá sjúklingum með geðklofa sem svara ekki meðferð og hjá sjúklingum með geðklofa sem fá við notkun annarra geðrofslyfja, þ.m.t. óhefðbundinna geðrofslyfja, alvarlegar taugatengdar aukaverkanir sem ekki er hægt að meðhöndla.

Svörunarleysi meðferðar er skilgreint sem óviðunandi klínískur bati þrátt fyrir notkun fullnægjandi skammta að minnsta kosti tveggja geðrofslyfja, þ.m.t. óhefðbundnu geðrofslyfi, í nægilega langan tíma.

Geðrof með Parkinsons-sjúkdómi

Clozapine Actavis er einnig ætlað til notkunar við geðrofsröskunum sem koma fram við meðferð gegn Parkinsons-sjúkdómi, í þeim tilvikum sem hefðbundin meðferð hefur ekki nægt.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Aðlaga þarf skammta einstaklingsbundið. Nota skal minnsta virka skammt.

Nauðsynlegt er að gæta varúðar við skammtastillingu og setja upp skammtaáætlun með skiptum skömmtum til að lágmarka hættu á lágþrýstingi, flogum og slævingu.

Ekki skal hefja meðferð með klózapíni nema hjá sjúklingum sem hafa fjölda hvíttra blóðkorna $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$) og heildarfjölda daufkyrninga $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$) innan staðlaðra viðmiðunargilda.

Aðlögun skammta er ráðlögð hjá sjúklingum sem einnig fá lyf sem hafa lyfhrifa- og lyfjahvarfa-milliverkanir við klózapín, svo sem benzódíazepín eða sértæka serótónínenduruppptökumhla (sjá kafla 4.5).

Skipt úr fyrri meðferð með geðrofslyfjum yfir í klózapín

Notkun klózapíns ásamt öðrum geðrofslyfjum er almennt ekki ráðlögð. Þegar notkun klózapíns er hafin hjá sjúklingi sem hefur fengið meðferð með öðru geðrofslyfi til inntöku er ráðlagt að hætta fyrri geðrofslyfjameðferðinni með því að minnka skammtinn smám saman.

Eftirfarandi skammtar eru ráðlagðir:

Sjúklingar með geðklofa sem svara ekki meðferð

Upphafsskammtur

12,5 mg (hálf 25 mg tafla) einu sinni eða tvisvar sinnum fyrsta sólarhringinn og síðan ein eða tvær 25 mg töflur næsta sólarhring. Ef þetta þolist vel má síðan auka skammtinn smám saman um 25-50 mg í einu þar til skammti allt að 300 mg/sólarhring er náð, innan 2-3 vikna. Ef þörf krefur má síðan auka sólarhringsskammtinn enn frekar um 50-100 mg í einu, einu sinni eða tvisvar í viku, helst vikulega.

Ráðlagt skammtabil

Hjá flestum sjúklingum má gera ráð fyrir verkun við geðrofssjúkdómum við skammt sem er 200 til 450 mg/sólarhring í aðskildum skömmtum. Heildarsólarhringsskammti má skipta ójafnt, með stærri skammti að kvöldi.

Hámarksskammtur

Til þess að ná fullum ávinningi af meðferðinni geta sumir sjúklingar þurft stærri skammta og má þá auka skammta smám saman (ekki um meira en 100 mg) í allt að 900 mg/sólarhring. Hins vegar skal hafa í huga hugsanlega aukningu á aukaverkunum (sérstaklega flogum) sem koma fram við skammta stærri en 450 mg/sólarhring.

Viðhaldsskammtur

Eftir að hámarksávinningi meðferðar er náð er hjá mörgum sjúklingum hægt að viðhalda meðferð með minni skömmtum. Því er ráðlagt að minnka skammta varlega. Halda á meðferð áfram í að minnsta kosti 6 mánuði. Ef sólarhringsskammtur fer ekki yfir 200 mg getur verið heppilegt að gefa skammtinn í einu lagi að kvöldi.

Meðferð hætt

Þegar ákveðið er að hætta meðferð með klózapíni er ráðlagt að minnka skammtinn smám saman á 1-2 vikum. Ef hætta þarf meðferð skyndilega skal hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum m.t.t. þess hvort fráhrarfseinkenni komi fram þegar notkun lyfsins er hætt (sjá kafla 4.4).

Meðferð hafin að nýju

Ef meðferðarhlé frá síðasta skammti klózapíns er orðið meira en 2 dagar skal hefja meðferð að nýju með 12,5 mg (hálfri 25 mg töflu) sem er gefin einu sinni eða tvisvar fyrsta sólarhringinn. Ef þessi skammtur þolist vel getur verið mögulegt að ná meðferðarskammti hraðar en ráðlagt er við upphafsmeðferð. Hjá sjúklingi sem hefur áður fengið öndunarstopp eða hjartastopp við upphaflega skammtaáðlögun (sjá kafla 4.4), en var síðan hægt að stilla inn á meðferðarskammt á hins vegar að gæta ýtrustu varúðar við endurstillingu skammta.

Geðrof sem kemur fram við meðferð gegn Parkinsons-sjúkdómi, þar sem hefðbundin meðferð hefur ekki borið árangur

Upphafsméðferð

Upphafsskammtur má ekki vera stærri en 12,5 mg/sólarhring (hálf 25 mg tafla) og skal tekinn að kvöldi. Síðari skammtaaukning verður að vera í 12,5 mg þrepum, með að hámarki 2 þrepum á viku í mest 50 mg skammt, sem er ekki hægt að ná fyrr en við lok annarrar vikunnar. Heildarsólarhringsskammt á helst að gefa sem einn skammt að kvöldi.

Ráðlagt skammtabil

Meðaltalsskammtur sem hefur verkun er venjulega á milli 25-37,5 mg/sólarhring. Ef meðferð með 50 mg skammti í að minnsta kosti eina viku gefur ekki fullnægjandi meðferðarsvörun má auka skammtinn varlega um 12,5 mg/viku.

Hámarksskammtur

Aðeins skal fara yfir 50 mg á sólarhring í undantekningartilvikum og aldrei má fara yfir hámarksskammtinn sem er 100 mg á sólarhring.

Takmarka skal eða fresta aukningu skammta ef réttstöðuþrýstingsfall, of mikil róandi áhrif eða rugl koma fram. Fylgjast skal með blóðþrýstingi á fyrstu vikum meðferðar.

Viðhaldsskammtur

Þegar algjört hlé hefur orðið á einkennum geðrofs í að minnsta kosti 2 vikur, er aukning á lyfjum við Parkinsons-sjúkdómi möguleg, ef þörf krefur, á grundvelli hreyfigetu. Ef þetta veldur því að geðrofseinkennum koma fram að nýju má auka skammt klózapíns um 12,5 mg á viku í að hámarki 100 mg á sólarhring, í einum eða tveimur skömmtum (sjá framar).

Meðferð hætt

Minnkun skammta smám saman í 12,5 mg þrepum á að minnsta kosti einnar viku tímabili (helst 2 vikna) er ráðlögð.

Hætta verður meðferð samstundis ef fram kemur daufkyrningafæð eða kyrningaleysi (agranulocytosis) (sjá kafla 4.4). Í slíkum tilvikum er nákvæmt eftirlit með geðeinkennum hjá sjúklingi nauðsynlegt því einkennum geta komið skyndilega fram aftur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við klózapínmeðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og hafa reglulegt eftirlit með lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir hjá börnum. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun klózapíns hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára. Ekki má nota það hjá þessum hópi fyrr en frekari upplýsingar liggja fyrir.

Sjúklingar 60 ára og eldri

Ráðlagt er að hefja meðferð með mjög litlum skömmtum (12,5 mg einu sinni fyrsta sólarhringinn) með stigvaxandi aukningu sem takmarkast við 25 mg/sólarhring.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar sem geta ekki gengist reglulega undir blóðrannsóknir.
- Saga um kyrningafæð/kyrningaleysi (granulocytopenia/agranulocytosis) vegna eitrunar eða af óþekktum orsökum (með undantekningunni kyrningafæð/kyrningaleysi í fyrri krabbameinslyfjameðferð).
- Saga um kyrningaleysi af völdum klózapíns.
- Ekki má hefja meðferð með klózapíni samhliða lyfjum sem vitað er að geta valdið kyrningaleysi; samhliðanotkun geðrofslyfja með forðaverkun er ekki ráðlögð.
- Skert starfsemi beinmergs.
- Flogaveiki sem ekki hefur náðst stjórnun á.
- Geðrof af völdum áfengis eða annarrar eitrunar, lyfjæitrun, dá.
- Blóðrásarbilun og/eða bæling miðtaugakerfis af hvers kyns ástæðum.
- Alvarlegir nýrna- eða hjartasjúkdómar (t.d. hjartavöðvabólga).
- Virkur lifrarsjúkdómur ásamt ógleði, lysterleysi eða gulu; versnandi lifrarsjúkdómur, lifrabilun.
- Þarmalömun.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Kyrningaleysi

Klózapín getur valdið kyrningaleysi (agranulocytosis). Tíðni kyrningaleysis og dánartíðni þeirra sem fá kyrningaleysi hefur minnkað marktækt síðan farið var að fylgjast með fjölda hvíttra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga. Eftirfarandi varúðarráðstafanir eru því nauðsynlegar og skal fylgja þeim samkvæmt opinberum ráðleggingum.

Vegna áhættu er tengist klózapíni er notkun þess takmörkuð við sjúklinga sem uppfylla skilyrði fyrir notkun þess eins og fram kemur í kafla 4.1 og:

- sem hafa í upphafi eðlilegan fjölda hvítkorna [fjöldi hvíttra blóðkorna $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) og heildarfjölda daufkyrninga $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$)] og
- þar sem regluleg talning hvíttra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga getur farið fram vikulega á fyrstu 18 vikunum og síðan á að minnsta kosti fjögurra vikna fresti meðan á meðferð stendur og 4 vikum eftir að meðferð með klózapíni hefur verið hætt.

Áður en meðferð með klózapíni hefst á að taka blóðsýni hjá sjúklingum (sjá „kyrningaleysi“), taka sjúkrasögu og framkvæma lækni skoðun. Sjúklingum, sem hafa sögu um hjartasjúkdóma eða óeðlilega niðurstöðu hjartarannsóknar við lækni skoðun, á að vísa til sérfræðings til frekari rannsókna, sem geta meðal annars verið hjartalínurit og einungis skal meðhöndla sjúklinginn ef væntanlegur ávinningur vegur örugglega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.3).

Læknirinn sem sér um meðferðina á að íhuga að taka hjartalínurit fyrir meðferð.

Læknar sem ávísa lyfinu verða að fylgja nákvæmlega öryggisfyrirmælum sem gefin eru.

Áður en meðferð hefst verða læknar að ganga úr skugga um að sjúklingur hafi ekki áður fengið blóðtengda aukaverkun af völdum klózapíns sem leiddi til þess að hætta varð notkun þess. Ekki á að ávísa Clozapine Actavis til lengri tíma en þess sem líður á milli tveggja blóðrannsókna.

Hætta verður notkun Clozapine Actavis strax ef fjöldi hvíttra blóðkorna er minni en $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) eða heildarfjöldi daufkyrninga er minni en $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) á hvaða tíma meðferðar sem er. Þeir sjúklingar sem orðið hafa að hætta meðferð af þessum ástæðum mega ekki fá Clozapine Actavis aftur.

Við hverja skoðun verður að minna sjúkling sem fær klózapín á að hafa strax samband við lækninn sem sér um meðferðina ef einhvers konar sýking byrjar að gera vart við sig. Sérstaka athygli skal veita influensulíku einkennum eins og hita og hálsbólgu og öðrum einkennum sýkingar, sem geta verið merki um daufkyrningafæð. Upplýsa verður sjúklinga og umönnunarfólk þeirra um, að ef einhver þessara einkenna koma fram verði tafarlaust að gera blóðrannsókn. Þeir sem ávísa lyfinu eru hvattir til þess að halda skrá yfir allar niðurstöður blóðrannsókna hjá sjúklingum og til þess að gera allar nauðsynlegar ráðstafanir til þess að koma í veg fyrir að þessir sjúklingar fái lyfið aftur í framtíðinni fyrir slysi.

Sjúklinga með sögu um beinmergssjúkdóm má einungis meðhöndla ef ávinningurinn er meiri en áhættan. Þeir skulu gangast undir rannsókn hjá sérfræðingi í blóðmeinafræðum áður en meðferð með klózapíni hefst.

Fylgjast skal sérstaklega með sjúklingum sem hafa fá hvít blóðkorn vegna góðkynja kynþáttabundinnar daufkyrningafæðar. Þeir mega einungis hefja meðferð með klózapíni að fengnu samþykki sérfræðings í blóðmeinafræðum.

Eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga

Telja verður hvít blóðkorn og gera deilitalningu hvítkorna innan 10 daga áður en meðferð með klózapíni er hafin til þess að tryggja að eingöngu sjúklingar með eðlilegan fjölda hvíttra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga [hvít blóðkorn $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) og heildarfjöldi daufkyrninga $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$)] fái lyfið. Eftir að meðferð hefst skal hafa reglulegt eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga, vikulega fyrstu 18 vikur meðferðarinnar og síðan á að minnsta kosti fjögurra vikna fresti.

Eftirlit verður að fara fram meðan á meðferð stendur og 4 vikum eftir að notkun klózapíns hefur verið hætt eða þar til blóðhagur hefur náð jafnvægi (sjá „Fá hvít blóðkorna/lítill heildarfjöldi daufkyrninga“ hér á eftir). Við hverja skoðun verður að minna sjúklinginn á að hafa samstundis samband við lækinn sem sér um meðferðina ef einhvers konar sýking, hiti, hálsbólga eða önnur influensulík einkenni koma fram. Strax skal framkvæma blóðrannsókn (fjöldi hvítra blóðkorna og deilitalning) ef einhver einkenni eða vísbendingar um sýkingu koma fram.

Fá hvít blóðkorna/lítill heildarfjöldi daufkyrninga

Ef hvítum blóðkornum fækkar í $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) til $3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/l$) eða heildarfjöldi daufkyrninga fer niður í $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) til $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) meðan á meðferð með klózapíni stendur verður að meta blóðhag að minnsta kosti tvisvar sinnum í viku þar til fjöldi hvítra blóðkorna hjá sjúklingnum hefur náð jafnvægi á bilinu $3.000-3.500/\text{mm}^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/l$) og heildarfjöldi daufkyrninga á bilinu $1.500-2.000/\text{mm}^3$ ($1,5-2,0 \times 10^9/l$), eða meira.

Tafarlaust skal stöðva meðferð með Clozapine Actavis ef fjöldi hvítra blóðkorna er innan við $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/l$) eða heildarfjöldi daufkyrninga er innan við $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) meðan á meðferð með klózapíni stendur. Daglega skal fylgjast með blóðhag og fylgjast vel með influensulíkum einkennum eða öðrum einkennum hjá sjúklingum sem benda til sýkingar.

Ráðlagt er að staðfesta blóðgildi með því að gera tvær rannsóknir tvo daga í röð. Þó skal hætta meðferð með klózapíni eftir fyrri blóðrannsóknina. Eftir að meðferð með klózapíni hefur verið hætt er nauðsynlegt að fylgjast með blóðhag þar til blóðgildi hafa náð aftur fyrri jafnvægi.

Tafla 1

Fjöldi blóðkorna		Viðbrögð
Hvít/ mm^3 (/l)	Heildarfjöldi daufkyrninga/ mm^3 (/l)	
≥ 3.500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2.000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Haldið áfram meðferð með klózapíni
3.000-3.500 ($3,0 \times 10^9-3,5 \times 10^9$)	1.500-2.000 ($1,5 \times 10^9-2,0 \times 10^9$)	Halda áfram meðferð með klózapíni. Mæla blóðgildi tvisvar í viku þar til þau ná jafnvægi eða hækka
<3.000 ($<3,0 \times 10^9$)	<1.500 ($<1,5 \times 10^9$)	Meðferð með klózapíni skal strax hætt. Mæla blóðgildi daglega þar til þau eru orðin eðlileg, hafa eftirlit með einkennum sýkinga. Ekki má gefa sjúklingi aftur klózapíni.

Ef meðferð með Clozapine Actavis hefur verið hætt og fjöldi hvítra blóðkorna fer niður fyrir $2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/l$) eða heildarfjöldi daufkyrninga fer niður fyrir $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) verður meðhöndlun á þessu ástandi að vera í höndum reynds sérfræðings í blóðmeinafræðum.

Meðferð hætt af blóðmeinafræðilegum ástæðum

Sjúklingar sem hafa þurft að hætta meðferð vegna fækkunar hvítra blóðkorna eða lækkunar á heildarfjölda daufkyrninga (sjá framar) mega ekki aftur fá klózapín. Þeir sem ávísa lyfinu eru hvattir til þess að halda skrá yfir niðurstöður blóðrannsókna hjá öllum sjúklingum og til þess að gera viðeigandi ráðstafanir til þess að koma í veg fyrir að sjúklingurinn fái lyfið aftur fyrir slysi.

Meðferð hætt af öðrum ástæðum

Hjá sjúklingum sem hafa fengið klózapín í meira en 18 vikur og meðferð hefur verið rofin í meira en 3 daga, en minna en 4 vikur, á að fylgjast með fjölda hvítra blóðkorna og heildarfjölda daufkyrninga vikulega í 6 vikur til viðbótar. Ef engin frábrigði í blóðhag koma fram má hefja aftur eftirlit með milli-bili sem ekki er meira en 4 vikur. Ef meðferð með klózapíni hefur verið rofin í 4 vikur eða lengur er vikulegt eftirlit nauðsynlegt næstu 18 vikur meðferðar og aðlaga á skammtinn að nýju (sjá kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf).

Aðrar varúðarráðstafanir

Rauðkyrningager (eosinophilia)

Ef um rauðkyrningafjöld er að ræða er ráðlagt að hætta meðferð með klózapíni ef fjöldi rauðkyrninga verður meiri en $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/l$). Einungis skal hefja meðferð að nýju eftir að fjöldi rauðkyrninga er orðinn minni en $1.000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$).

Bóðflagnafæð

Ef um blóðflagnafæð er að ræða er ráðlagt að hætta meðferð með klózapíni ef fjöldi blóðflagna verður minni en $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/l$).

Hjarta- og æðasjúkdómar

Réttstöðuprýstingsfall með eða án yfirliðs getur átt sér stað meðan á meðferð með klózapíni stendur. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur blóðþrýstingsfallið verið alvarlegt og í kjölfarið getur fylgt hjarta- og/eða öndunarstopp. Slík tilvik eru líklegri til þess að eiga sér stað við samhliðanotkun benzodíazepína eða einhverra annarra geðlyfja (sjá kafla 4.5) og við upphaflega skammtaáðlögun í tengslum við hraða aukningu skammta.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta þau jafnvel komið fram eftir fyrsta skammt. Því þarf að hafa nákvæmt lækni-seftirlit með sjúklingum sem eru að hefja meðferð með klózapíni.

Eftirlit með blóðþrýstingi í standandi og liggjandi stöðu er nauðsynlegt á fyrstu vikum meðferðar hjá sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm.

Upplýsingar úr gagnagrunni um öryggi bendir til þess að notkun klózapíns tengist aukinni hættu á hjartavöðvabólgu sérstaklega, en þó ekki bundið við, fyrstu tvo mánuði meðferðar. Í sumum tilvikum hefur hjartavöðvabólgan verið banvæn. Einnig hefur verið greint frá gollurshússbólgu/gollurshússvökva og hjartavöðvakvilla í tengslum við notkun klózapíns; einnig hefur verið greint frá dauðsföllum af völdum þessa. Búast skal við hjartavöðvabólgu eða hjartavöðvakvilla hjá sjúklingum sem fá þrálátan hraðtakt í hvíld, sérstaklega á fyrstu 2 mánuðum meðferðar og/eða hjartsláttarónot, hjartsláttartruflanir, verk fyrir brjósti og önnur einkenni um hjartabilun (t.d. óútskýrða þreytu, mæði, hraðöndun) eða einkenni sem líkjast hjartadrep. Önnur einkenni sem geta einnig verið til staðar auk áður nefndra einkenna eru inflúensulík einkenni. Ef grunur leikur á hjartavöðvabólgu eða hjartavöðvakvilla skal stöðva meðferð með klózapíni strax og vísa sjúklingnum tafarlaust til hjartalæknis.

Hjá sjúklingum sem greinast með hjartavöðvakvilla meðan þeir eru í meðferð með klózapíni getur myndast míturlokuleki. Greint hefur verið frá míturlokuleka í hjartavöðvakvillatilfellum sem tengist klózapínmeðferð. Þessi tilfelli míturlokuleka sem tilkynnt hafa verið eru annaðhvort væg eða miðlungs alvarleg samkvæmt tvívíðri hjartaómskoðun (2DEcho) (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem fá hjartavöðvakvilla af völdum klózapíns mega ekki fá klózapín aftur.

Hjartadrep

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá **hjartadrep**, þar á meðal banvænum tilvikum. Í flestum tilvikum var erfitt að meta orsakasamhengi þar sem til staðar voru alvarlegir undirliggjandi hjartasjúkdómar sem og aðrar líklegar orsakir.

Lenging QT-bils

Eins og við á um önnur geðrofslyf er ráðlagt að gæta varúðar hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma eða fjölskyldusögu um **lengingu QT-bils**.

Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar klózapíni er ávísað samhliða lyfjum sem þekkt er að lengja QTc-bil.

Aukaverkanir á heilaeðar

Í slembuðum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með vitglöp, hefur komið fram um það bil 3-föld aukning á hættu á **aukaverkunum á heilaeðar** með nokkrum óhefðbundnum geðrofslyfjum. Ástæða þessarar auknu áhættu er ekki þekkt. Ekki er hægt að útiloka aukna áhættu í tengslum við önnur geðrofslyf eða aðra sjúklingahópa. Því skal nota klózapín með varúð hjá sjúklingum með áhættuþætti heilablóðfalls.

Hætta á segareki

Þar sem klózapín getur tengst **segareki** eiga sjúklingar að forðast hreyfingarleysi. Greint hefur verið frá tilvikum um bláæðasegarek í tengslum við meðferð með geðrofslyfjum. Vegna þess að oft kemur í ljós að sjúklingar í meðferð með geðrofslyfjum hafa áunna áhættuþætti bláæðasegareks skal greina alla hugsanlega áhættuþætti bláæðasegareks áður en meðferð með klózapíni hefst og meðan á henni stendur og grípa til fyrirbyggjandi aðgerða.

Flog

Fylgjast skal náð með sjúklingum sem hafa sögu um flogaveiki meðan á meðferð með klózapíni stendur því tilkynnt hefur verið um skammtaháð flog. Í slíkum tilvikum á að minnka skammtinn (sjá kafla 4.2) og ef þörf krefur hefja meðferð með flogaveikilyfjum.

Andkólnvirk áhrif

Klózapín hefur andkólnvirkni sem getur valdið aukaverkunum um allan líkamann. Nákvæmt eftirlit er ráðlagt þegar um **stækkun blöðruhálskirtils** og **þrönghornsgláku** er að ræða. Klózapín hefur verið tengt mismikilli **skerðingu á þarmahreyfingum**, allt frá **hægðatregðu til þarmateppu, saurteppu, þarmalömunar, risaristils og blóðþurrðardrep/blóðþurrð í þörmum**, líklega vegna andkólnvirkra eiginleika (sjá kafla 4.8). Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þessi tilfelli verið banvæn. Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með lyfjum sem vitað er að valda hægðatregðu (einkum lyfjum með andkólnvirka eiginleika til dæmis sumum geðrofslyfjum, þunglyndislyfjum og lyfjum við Parkinsons-sjúkdómi). Einnig hjá sjúklingum með sögu um sjúkdóm í ristli eða sögu um aðgerð í neðri hluta kviðar vegna þess að það getur gert ástandið verra. Mikilvægt er að hægðatregða sé greind og meðhöndluð með áhrifaríkum hætti.

Hiti

Meðan á meðferð með klózapíni stendur getur **líkamshiti hækkað** tímabundið yfir 38°C og hámarks-tíðni þessa kemur fram innan fyrstu 3 vikna meðferðar. Þessi hiti er almennt góðkynja. Stöku sinnum getur þetta tengst fjölgun eða fækkun hvítra blóðkorna. Sjúklinga sem hafa hita á að meta nákvæmlega til þess að útiloka hugsanlega sýkingu eða kyrningaleysi. Við háan hita verður að íhuga möguleikann á **illkynja sefunarheilkenni**. Ef illkynja sefunarheilkenni greinist skal tafarlaust hætta meðferð með klózapíni og veita viðeigandi lækni meðferð.

Fall

Klózapín getur valdið flogum, svefnhöfuga, réttstöðuþrýstingsfalli og óstöðugleika í hreyfingum og skynjun, sem getur leitt til falls og beinbrota eða annarra áverka sem afleiðinga af því. Meta á hættu á falli hjá sjúklingum með sjúkdóma, kvilla eða lyfjanotkun sem geta aukið á þessi áhrif þegar meðferð við geðrofi er hafin og endurtaka það mat hjá sjúklingum í langtímameðferð við geðrofi.

Breytingar á efnaskiptum

Óhefðbundin geðrofslyf, þ.m.t. klózapín, hafa verið tengd við efnaskiptabreytingar sem geta aukið hættu á aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi eða heilaeðar. Þessar efnaskiptabreytingar geta meðal annars verið blóðsykurshækkun, blóðfituröskun og þyngdaraukning. Þó óhefðbundin geðrofslyf kunni að valda einhverjum breytingum á efnaskiptum hefur sérhvert lyf í lyfjaflokknum sérstaka eiginleika.

Blóðsykurshækkun

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá skertu glúkósaþoli og/eða sykursýki eða versnandi sykursýki meðan á meðferð með klózapíni stendur. Verkunarháttur fyrir þessi hugsanlegu tengsl hefur enn ekki verið ákvarðaður. Örsjaldan hefur verið greint frá tilfellum um alvarlega blóðsykurshækkun með ketónblóðsýringu eða dáí vegna hækkaðrar osmósuþéttni hjá sjúklingum sem ekki höfðu sögu um blóðsykurshækkun. Sum tilföll voru banvæn. Í þeim tilvikum þar sem upplýsingar um eftirfylgni lágu fyrir leiddi stöðvun meðferðar með klózapíni yfirleitt til leiðréttingar á skertu glúkósaþoli og endurtekin gjöf klózapíns leiddi til þess að það kom fram aftur. Fylgjast skal reglulega með sjúklingum með staðfesta greiningu á sykursýki sem hefja meðferð með óhefðbundnum geðrofslyfjum vegna hættu á versnandi blóðsykurstjórn. Við upphaf meðferðar með óhefðbundnum geðrofslyfjum og með reglulegu millibili meðan á meðferðinni stendur skal mæla fastandi blóðsykur hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir sykursýki (t.d. offitu, fjölskyldusögu um sykursýki). Mæla skal fastandi blóðsykur hjá sjúklingum sem fá einkenni blóðsykurshækkunar við meðferð með óhefðbundnum

geðrofslyfjum. Í einhverjum tilvikum hefur blóðsykurshækkun gengið til baka þegar hætt var að nota óhefðbundin geðrofslyf; hins vegar þurftu sumir sjúklingar að halda áfram í meðferð með sykursýkislyfjum þrátt fyrir að hafa hætt á lyfinu sem talið var að ylli henni. Íhuga skal að hætta notkun klózapíns hjá sjúklingum þar sem virk lyfjameðferð til stjórnunar á blóðsykri hefur brugðist.

Blóðfituröskun

Óæskilegar breytingar á blóðfitum hafa komið fram hjá sjúklingum í meðferð með óhefðbundnum geðrofslyfjum, þar með talið klózapíni. Ráðlagt er að viðhafa klínískt eftirlit með sjúklingum sem nota klózapín, þar með talið mat á blóðfitum við upphaf meðferðar og með reglulegri eftirfylgni.

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning hefur komið fram við notkun óhefðbundinna geðrofslyfja, þ.m.t. klózapíns. Mælt er með klínísku eftirliti með þyngd.

Versnun sjúkdóms, fráhrarfseinkenni

Greint hefur verið frá bráðum fráhrarfsviðbrögðum eftir skyndilega stöðvun meðferðar með klózapíni og er því mælt með að meðferð sé hætt smám saman. Ef nauðsynlegt er að hætta meðferð snögglega (t.d. vegna hvítfrumnafæðar) skal fylgjast nákvæmlega með því hvort fram komi að nýju geðrofseinkennum og einkennum sem tengjast aukinni kólínvirkni, t.d. mikil svitamyndun, höfuðverkur, ógleði, uppköst og niðurgangur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Sjúklingar með stöðuga fyrirliggjandi lifrarsjúkdóma mega fá klózapín en nauðsynlegt er að framkvæma regluleg lifrarpróf hjá þeim. Framkvæma skal prófanir á lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem fá einkenni um hugsanlega skerta lifrarstarfsemi, svo sem ógleði, uppköst og/eða lystarleysi, meðan á klózapínmeðferð stendur. Ef hækkun þessara gilda hefur klíníska þýðingu (meira en þreföld eðlileg efri mörk) eða einkenni gulu koma fram verður að hætta meðferð með klózapíni. Aðeins má hefja meðferðina aftur (sjá „Meðferð hafin að nýju“ í kafla 4.2) ef niðurstöður prófana á lifrarstarfsemi sýna eðlileg gildi. Í slíkum tilvikum skal fylgjast náið með lifrarstarfsemi eftir að klózapínmeðferð er hafin aftur.

Sjúklingar 60 ára og eldri

Mælt er með minni upphafsskammti hjá sjúklingum sem eru 60 ára og eldri (sjá kafla 4.2).

Réttstöðuþrýstingsfall getur komið fram við meðferð með klózapíni og greint hefur verið frá hraðtakti sem getur verið viðvarandi. Aldraðir sjúklingar, sérstaklega þeir sem hafa skerta hjartastarfsemi, geta verið næmari fyrir þessum áhrifum.

Sjúklingar 60 ára og eldri geta einnig verið sérstaklega næmir fyrir andkólínvirkum áhrifum klózapíns svo sem þvagteppu og hægðatregðu.

Aukin dánartíðni hjá öldruðum sjúklingum með vitglöp

Niðurstöður úr tveimur stórum áhorfsrannsóknnum (observational studies) sýndu að dánartíðni aldraðra sjúklingar með vitglöp sem fengu meðferð með geðrofslyfjum er lítillega aukin, samanborið þá sem ekki fengu meðferð. Fyrirliggjandi gögn nægja ekki til að hægt sé að meta áhættuna og orsök hennar er ekki þekkt.

Clozapine Actavis er ekki samþykkt til meðferðar við hegðunartruflunum tengdum vitglöpum.

Hjálparefni

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliðanotkun sem er ekki heimil

Beinmergsbælandi lyf skal ekki nota samhliða klózapíni (sjá kafla 4.3).

Geðrofslyf með forðaverkun (sem hafa mergbælandi eiginleika) má ekki nota samhliða klózapíni því ekki er hægt að fjarlægja þau hratt úr líkamanum við aðstæður þar sem þess er þörf, t.d. við daufkyrningafæð (sjá kafla 4.3).

Ekki má neyta áfengis samhliða klózapíni vegna þess að það getur aukið slævandi áhrif þess.

Varúðarráðstafanir, þ.m.t. skammtaöðlögun

Klózapín getur aukið áhrif miðtaugakerfisbælandi lyfja svo sem sterkra verkjalyfja, andhistamína og benzodíazepína. Ráðlagt er að gæta sérstakrar varúðar þegar meðferð með klózapíni er hafin hjá sjúklingum sem fá benzodíazepín eða önnur geðlyf. Þessir sjúklingar geta átt frekar á hættu að fá blóðrásarbilun sem í mjög sjaldgæfum tilvikum getur verið alvarleg og leitt til hjarta- og/eða öndunarstopps. Ekki liggur fyrir hvort koma megi í veg fyrir hjarta- eða öndunarbilun með því að aðlaga skammta.

Vegna hugsanlegra samverkandi áhrifa er einnig mikilvægt að gæta varúðar við samhliðanotkun lyfja sem hafa andkólínvirk, blóðþrýstingslækkandi eða öndunarbælandi áhrif.

Vegna and-alfa-andrenvirkra eiginleika sinna getur klózapín dregið úr blóðþrýstingshækkandi áhrifum noradrenalíns eða annarra lyfja sem einkum hafa alfa-adrenvirk áhrif og snúið við blóðþrýstingsáhrifum adrenalíns.

Samhliðanotkun lyfja sem vitað er að hindra verkun cýtókróm P450 ísóensíma getur aukið þéttni klózapíns og verið getur að minnka þurfi skammt klózapíns til þess að koma í veg fyrir aukaverkanir. Þetta á sérstaklega við um CYP 1A2 hemla svo sem koffein (sjá aftar), perazín og sértæka serótónínendurupptökuhemilinn flúvoxamín. Sumir aðrir serótónínendurupptökuhemlar, til dæmis flúoxetín, paroxetín, og í minna mæli, sertralín, eru CYP 2D6 hemlar og þar af leiðandi eru lyfja-hvarfamilliverkanir við klózapín ólíklegri. Á sama hátt eru lyfjahvarfamilliverkanir við CYP 3A4 hemla svo sem azól-sveppalyf, címetidín, erytrómýcín og próteasahemla ólíklegar þótt greint hafi verið frá einhverjum. Hormónagetnaðarvarnir (þ.m.t. samsetningar með estrógeni og prógesteróni eða eingöngu prógesterón) eru CYP 1A2, CYP 3A4 og CYP 2C19 hemlar.

Þar af leiðandi gæti þurft að stilla skammta af klózapíni samkvæmt þörfum hvers sjúklings þegar notkun hormónagetnaðarvarna er hafin eða henni hætt. Vegna þess að neysla koffeins eykur plasmáþéttni klózapíns og vegna þess að plasmáþéttin minnkar um næstum 50% eftir 5 daga koffeinlaust tímabil, getur verið nauðsynlegt að breyta skömmtum klózapíns þegar breyting verður á neysluvenjum kaffis. Sé reykingum skyndilega hætt getur plasmáþéttni klózapíns aukist og aukaverkanir aukist.

Tilkynnt hefur verið um tilvik milliverkana á milli sítalóprams og klózapíns sem gæti aukið hættu á aukaverkunum sem tengjast klózapíni. Eðli þessarar milliverkunar hefur ekki verið skýrt að fullu.

Samhliðanotkun lyfja sem vitað er að virkja cýtókróm P450 ensím getur lækkað plasmáþéttni klózapíns, sem leiðir til skertrar verkunar. Lyf sem vitað er að virkja virkni cýtókróm P450 ensíma og sem greint hefur verið frá að hafi milliverkanir við klózapín eru meðal annars t.d. karbamazepín (á ekki að nota samhliða klózapíni vegna beinmergsbælandi eiginleika), fenýtóín og rifampicín.

Lyf sem þekkt er að virkja CYP1A2, t.d. ómeprazól, gætu lækkað þéttni klózapíns. Íhuga skal hugsanlega minni verkun klózapíns þegar það er notað samhliða þessum efnum.

Annað

Samhliðanotkun lítúms eða annarra lyfja sem verka á miðtaugakerfið getur aukið hættu á illkynja sefunarheilkenni.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá alvarlegum flogum, einnig framkomu floga hjá sjúklingum sem ekki eru flogaveikir, og í einstökum tilvikum óráði þegar klózapín var gefið ásamt valpróinsýru. Þessi

áhrif eru hugsanlega af völdum lyfhrifamililverkana þar sem verkunarháttur hefur ekki verið skilgreindur.

Gæta þarf varúðar hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem eru annað hvort hemlar eða virkjar cýtókróm P450 ísóensíma. Hingað til hafa ekki komið fram klínískt mikilvægar milliverkanir við þríhringlaga þunglyndislyf, fentíazín og lyf við hjartsláttartruflunum af gerð 1_C sem vitað er að bindast cýtókrómi P450 2DC.

Eins og við á um önnur geðrofslyf skal gæta varúðar þegar klózapín er ávísað samhliða lyfjum sem þekkt er að auka QTc-bil eða raska saltajafnvægi.

Yfirlit yfir milliverkanir við klózapín sem taldar eru mikilvægastar eru í Töflu 2 hér á eftir (yfirlitið er ekki tæmandi).

Tafla 2: Yfirlit yfir algengustu milliverkanir við klózapín

Lyf	Milliverkanir	Athugasemdir
Lyf sem bæla beinmerg (t.d. karbamazepín, klóramfenikól, súlfónamíðar (t.d. co-trimoxazól), pyrazólón verkjalyf (t.d. fenýl-bútazón), penicillamín, frumu-eyðandi lyf og geðrofslyf með forðaverkun sem gefin eru með inndælingu.	Milliverkun sem eykur hættu og/eða alvarleika beinmergsbælingar	Klózapín má ekki nota samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að hafi tilhneigingu til þess að bæla virkni beinmergs (sjá kafla 4.3)
Benzodíazepín	Samhliðanotkun getur aukið hættu á blóðrásarbilun, sem getur leitt til hjarta- og/eða öndunarstopps	Jafnvel þó það gerist mjög sjaldan er ráðlagt að gæta varúðar þegar þessi lyf eru notuð samhliða. Tilkygningar benda til þess að líklegra sé að öndunarbæling og blóðrásarbilun komi fram í upphafi samhliðameðferðar eða þegar klózapíni er bætt við benzodíazepínmeðferð sem þegar er hafin
Andkólnvirk lyf	Klózapín eykur verkun þessara lyfja með samverkandi andkólnvirkni	Fylgjast skal með andkólnvirkum aukaverkunum hjá sjúklingum t.d. hægðatregðu, sérstaklega þegar lyfin eru notuð til þess að stjórna of mikilli munnvatnsmyndun
Blóðþrýstingslækkandi lyf	Klózapín getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif þessara lyfja vegna andverkunar á adrenvirk áhrif.	Gæta skal varúðar sé klózapín notað samhliða blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Upplýsa skal sjúklinga um hættuna á lágþrýstingi, sérstaklega í upphafi skammtabreytinga
Áfengi, MAO-hemlar, lyf sem bæla miðtaugakerfi, þar með talin sterk verkjalyf og benzodíazepín	Aukin áhrif á miðtaugakerfi. Aukin bæling miðtaugakerfis og truflun á skilvitlegri starfsemi og hreyfivirkni við notkun ásamt þessum lyfjum	Gæta skal varúðar við notkun klózapíns samhliða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið. Upplýsa skal sjúklinga um mögulega aukningu róandi áhrifa og vara þá við akstri og stjórnun véla

Lyf með mikla próteinbindingu (t.d. warfarín og digoxín)	Klózapín getur aukið plasmabéttni þessara lyfja vegna samkeppni um próteinbindingu	Fylgjast skal með hvort fram koma aukaverkanir sem tengjast þessum lyfjum hjá sjúklingum og aðlaga skammta próteinbundna lyfsins ef þörf krefur
Fenýtóín	Ef fenýtóíni er bætt við meðferð með klózapíni getur slíkt lækkað plasmabéttni klózapíns.	Ef nauðsynlegt er að nota fenýtóín á að fylgjast náið með því hvort einkenni geðrofs versna eða koma fram að nýju hjá sjúklingnum.
Lítíum	Samhliðanotkun getur aukið hættuna á illkynja sefunarheilkenni	Fylgjast skal með einkennum illkynja sefunarheilkennis
Lyf sem örva CYP1A2 (t.d. ómeprazol)	Samhliða notkun getur lækkað gildi klózapíns	Hafa skal í huga að verkun klózapíns kann að vera skert.
Lyf sem hamla CYP1A2 t.d. flúvoxamín, koffín, síprófloxasín, perasín eða hormónagetnaðarvarnir (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samhliða notkun getur hækkað gildi klózapíns	Hugsanleg aukning á aukaverkunum. Einnig skal gæta varúðar þegar hætt er að nota samhliða lyf sem hamla CYP1A2 eða CYP3A4 þar sem það gæti hugsanlega lækkað gildi klózapíns. Áhrif hömlunar CYP2C19 gætu verið hverfandi.
Lyf sem hamla CYP1A2 t.d. flúvoxamín, koffín, síprófloxasín, perasín eða hormónagetnaðarvarnir (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samhliða notkun getur hækkað gildi klózapíns	Hugsanleg aukning á aukaverkunum. Einnig skal gæta varúðar þegar hætt er að nota samhliða lyf sem hamla CYP1A2 eða CYP3A4 þar sem það gæti hugsanlega lækkað gildi klózapíns. Áhrif hömlunar CYP2C19 gætu verið hverfandi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Einungis liggja fyrir takmarkaðar klínískar upplýsingar um notkun klózapíns á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda ekki til beinna eða óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Gæta skal varúðar þegar lyfið er gefið þunguðum konum.

Nýburar sem eru útsettir fyrir geðrofslyfjum (þ.m.t. klózapíni) á síðasta þriðjungi meðgöngu eiga á hættu að fá aukaverkanir, þ.m.t. utanstrýtueinkenni og/eða fráhrarfseinkenni, sem geta verið misalvarleg og staðið yfir í mislangan tíma eftir fæðingu. Greint hefur verið frá æsingi, aukinni vöðvaspennu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefnhöfuga, mæði eða vandamál tengd fæðuneyslu. Því skal hafa náið eftirlit með nýburum.

Brjóstgjöf

Dýrarrannsóknir benda til að klózapín skiljist út í brjóstamjólk og hafi áhrif á barn sem er á brjósti. Því eiga konur með barn á brjósti ekki að taka klózapín.

Frjósemi

Þær takmörkuðu upplýsingar sem liggja fyrir um áhrif klózapíns á frjósemi hjá mönnum eru ófullnægjandi. Klózapín hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum þegar það var gefið í skömmtum allt að 40 mg/kg, sem samsvarar 6,4 mg/kg skammti hjá mönnum, eða um það bil einum þriðja af leyfilegum hámarksskammti fyrir menn.

Konur á barneignaraldri

Þegar skipt er af notkun annars geðrofslyfs yfir í klózapín geta eðlilegar tíðablæðingar hafist að nýju. Konur á barneignaraldri skulu því nota viðeigandi getnaðarvarnir.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna slævandi áhrifa klózapíns og lækkunar á krampaþröskuldi á að forðast akstur og notkun véla, sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Aukaverkanir klózapíns eru að mestu leyti fyrirsjáanlegar út frá lyfjafræðilegum eiginleikum þess. Mikilvæg undantekning er tilhneiging þess til þess að valda kyrningaleysi (sjá kafla 4.4). Vegna þessarar áhættu er notkun þess takmörkuð við geðklofa sem ekki svarar annarri meðferð og geðrof sem kemur fram við meðferð Parkinsons-sjúkdóms þegar hefðbundin meðferð hefur brugðist. Jafnvel þótt blóðrannsóknir séu mikilvægur þáttur í eftirliti með sjúklingum sem fá klózapín, á lækni alltaf að gæta að öðrum mjög sjaldgæfum en alvarlegum aukaverkunum til að koma í veg fyrir sjúkdóma og dauðsföll. Sumar er aðeins hægt að greina á upphafsstigi með nákvæmu eftirliti og viðtali við sjúklinginn.

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem komið hafa fram með klózapíni eru kyrningaleysi, flog, áhrif á hjarta- og æðakerfi og hiti (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanirnar eru sljóleiki/slæving, sundl, hraðtaktur, hægðatregða og offramleiðsla munnvatns.

Gögn úr klínískum rannsóknum sýndu að breytilegt hlutfall sjúklinga í meðferð með klózapíni (frá 7,1 til 15,6%) hætti vegna aukaverkana, eingöngu meðtaldar þær sem hægt var að tengja við klózapín með raunhæfum hætti. Algengustu aukaverkanirnar sem taldar voru orsök þess að sjúklingar hættu í meðferð voru hvítfrumnafæð, svefnhöfgi, sundl (að undanskildum svima) og geðrof.

Blóð og eitlar

Kyrningafæð (granulocytopenia) og kyrningaleysi (agranulocytosis) er áhætta sem fylgir meðferð með klózapíni. Jafnvel þótt kyrningaleysi sé almennt afturkræft þegar meðferð er hætt getur það leitt til blóðsýkingar og valdið dauða. Þar sem stöðva þarf meðferð tafarlaust til þess að koma í veg fyrir þróun lífshættulegs kyrningaleysis, er eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna nauðsynlegt (sjá kafla 4.4). Í Töflu 3 hér á eftir er tekin saman áætluð tíðni kyrningaleysis á mismunandi meðferðartímabilum með klózapíni.

Tafla 3: Áætluð tíðni kyrningaleysis¹

Meðferðartímabil	Tíðni kyrningaleysis fyrir hverjar 100.000 einstaklingsvikur ² eftirlits
Vikur 0-18	32,0
Vikur 19-52	2,3
Vikur 53+ og lengur	1,8

¹) Niðurstöður úr „UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience“ á milli 1989 og 2001.

²) Einstaklingstími er heildarfjöldi einstakra tímaeininga sem sjúklingarnir í skránni fengu klózapín áður en kyrningaleysi kemur fram. Til dæmis gætu 100.000 einstaklingsvikur verið rannsakaðar hjá 1.000 sjúklingum sem voru á skrá í 100 vikur ($100 \times 1.000 = 100.000$) eða hjá

200 sjúklingum sem eru skráðir í 500 vikur (200*500=100.000) áður en kyrningaleysi kemur fram.

Samanlög tíðni kyrningaleysis samkvæmt „UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry experience“ (0-11,6 ár á milli 1989 og 2001) er 0,78%. Meirihluti tilvika (um 70%) koma fram á fyrstu 18 vikum meðferðar.

Efnaskipti og næring

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá skertu glúkósaþoli og/eða framkomu eða versnun sykursýki við meðferð með klózapíni. Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegri blóðsykurshækkun, sem stundum leiðir til ketónblóðsýringar/dás vegna hækkaðrar osmósupéttni, hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um blóðsykurshækkun. Þéttni glúkósa nær eðlilegum gildum hjá flestum sjúklingum eftir að meðferð með klózapíni er hætt og í fáum tilvikum kom blóðsykurshækkun aftur fram eftir að meðferð var hafin að nýju. Jafnvel þó flestir sjúklinganna höfðu áhættuþætti tengda insúlínóháðri sykursýki hefur einnig verið greint frá blóðsykurshækkun hjá sjúklingum þar sem engir áhættuþættir voru þekktir (sjá kafla 4.4).

Taugakerfi

Mjög algengar aukaverkanir sem koma fram eru meðal annars syfja/slæving og sundl.

Klózapín getur valdið breytingum á heilalínuriti, þar með talið breytingum í tíðni útslaga og bylgju-samstæðna (spike and wave). Það lækkar krampaþröskuld skammtaháð og getur valdið vöðvakippum eða almennum flogum. Líklegra er að þessi einkenni komi fram við hraða aukningu skammta og hjá sjúklingum með flogaveiki. Í slíkum tilvikum skal minnka skammtinn og ef nauðsyn krefur hefja meðferð með flogaveikilyfjum. Forðast skal notkun karbamazepíns vegna hættu á bælingu á beinmergsstarfsemi og við notkun annarra flogaveikilyfja skal hafa í huga lyfjahvarfamilliverkanir. Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta sjúklingar í meðferð með klózapíni fengið óráð.

Örsjaldan hefur verið greint frá síðkominni hreyfitruflun hjá sjúklingum í meðferð með klózapíni sem höfðu áður fengið meðferð með öðrum geðrofslyfjum. Sjúklingar sem fengu síðkomnar hreyfitruflanir við notkun annarra geðrofslyfja hafa náð bata í meðferð með klózapíni.

Hjarta

Hraðtaktur og réttstöðuprýstingsfall, með eða án yfirlíðs, geta komið fram sérstaklega á fyrstu vikum meðferðar. Hraði og umfang skammtaaðlögunar hefur áhrif á tíðni og alvarleika lágprýstings. Greint hefur verið frá blóðrásarbilun af völdum alvarlegs lágprýstings við meðferð með klózapíni, sérstaklega tengt hraðri skammtaaðlögun, með hættu á hjarta- og öndunarstoppi.

Hjá litlum hluta sjúklinga í meðferð með klózapíni koma fram breytingar á hjartalínuriti svipaðar þeim sem koma fram við notkun annarra geðrofslyfja. Hér er m.a. um að ræða bælingu á ST-bili og lækkun eða viðsnúning T-bylgna, sem ganga til baka eftir að meðferð með klózapíni er hætt. Klínískt mikilvægi þessara breytinga er óljóst. Hins vegar hefur orðið vart við slíkar breytingar hjá sjúklingum með hjartavöðvabólgu, sem þarf því að hafa í huga.

Í einstöku tilviki hefur verið greint frá hjartsláttartruflunum, gollurshússbólgu/gollurshússvökva og hjartavöðvabólgu sem í sumum tilvikum hafa verið banvæn. Meirihluti tilvika um hjartavöðvabólgu komu fram innan fyrstu 2 mánaða meðferðar. Hjartavöðvakvilli kom almennt fram síðar í meðferðinni.

Í sumum tilvikum hjartavöðvabólgu (um 14%) og gollurshússbólgu/gollurshússvökva hefur einnig verið greint frá rauðkyrningageri. Hins vegar er ekki vitað hvort rauðkyrningager sé áreiðanlegur vísir á hjartabólgu.

Einkenni hjartavöðvabólgu og hjartavöðvakvilla eru meðal annars viðvarandi hraðtaktur í hvíld, hjartsláttarónot, hjartsláttartruflanir, brjóstverkur og önnur einkenni hjartabilunar (t.d. óútskýrð þreyta, mæði, hraðöndun) eða einkenni sem líkjast hjartadrepri. Önnur einkenni sem geta verið til staðar auk áðurnefndra eru m.a. inflúensulík einkenni.

Skyndileg óútskýrð dauðsföll eru þekkt hjá geðsjúklingum sem fá hefðbundna geðrofslyfjameðferð en einnig hjá geðsjúklingum sem ekki eru í meðferð. Örsjaldan hefur verið tilkynnt um slík dauðsföll hjá sjúklingum sem fá klózapín (sjá kafla 4.4).

Æðar

Mjög sjaldan hefur verið greint frá segareki.

Öndunarfæri

Örsjaldan hefur komið fram öndunarbæling eða stöðvun, með eða án blóðrásarbilunar (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Meltingarfæri

Mjög algengt er að hægðatregða og aukin munnvatnsmyndun komi fram. Ógleði og uppköst eru algengar aukaverkanir. Garnastífla hefur örsjaldan komið fram (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun). Í mjög sjaldgæfum tilvikum má tengja kyngingarörðugleika við meðferð með klózapíni. Ásvelging á neyttri fæðu getur átt sér stað hjá sjúklingum sem hafa kyngingarörðugleika eða sem afleiðing af bráðri ofskömmun.

Lifur og gall

Skammvinn einkennalaus hækkun lifrarensíma getur komið fram. Mjög sjaldan hefur verið greint frá lifrabólgu og gulu af völdum gallteppu. Örsjaldan hefur verið greint frá svæsnu drepri í lifur. Ef gula kemur fram skal hætta meðferð með klózapíni (sjá kafla 4.4). Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá bráðri brisbólgu.

Nýru

Greint hefur verið frá einstökum tilvikum bráðrar millivefsbólgu í nýrum í tengslum við meðferð með klózapíni.

Æxlunarfæri og brjóst

Örsjaldan hefur verið greint frá standpínu.

Almennar aukaverkanir

Greint hefur verið frá tilvikum illkynja sefunarheilkennis hjá sjúklingum sem fá klózapín annað hvort eitt sér eða ásamt litíum eða öðrum lyfjum sem hafa áhrif á miðtaugakerfið. Greint hefur verið frá bráðum fráhrarfsviðbrögðum (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir:

Í töflu 4 hér að neðan er yfirlit yfir aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins og meðan á klínískum rannsóknum stóð.

Tafla 4: Tíðni aukaverkana við meðferð með Clozapine Actavis samkvæmt aukaverkanatilkynningum eða úr klínískum rannsóknum

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Tíðni ekki þekkt	Sýklasótt*
Blóð og eitlar	
Algengar	Hvítfrumnafæð, fækkun hvítra blóðkorna/daufkyrningafæð, rauðkyrningafjöld, hvítfrumnafjöldun
Sjaldgæfar	Kyrningaþurrð
Mjög sjaldgæfar	Blóðleysi
Koma örsjaldan fyrir	Blóðflagnafæð, blóðflagnablæði

Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisbjúgur*, hvítkornasundrandi æðabólga (leukocytoclastic vasculitis)*, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)*
Innkirtlar	
Tíðni ekki þekkt	Sýndarkrómfíklaæxli (pseudophaeochromocytoma)*
Efnaskipti og næring	
Algengar	Þyngdaraukning
Mjög sjaldgæfar	Sykursýki, skert sykurþol, offita*
Koma örsjaldan fyrir	Dá vegna aukinnar osmósupéttni, ketónblóðsýring, alvarleg blóðsykurshækkun, blóðkólesterólhækkun, blóðþríglyseríðhækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	Tormæli
Sjaldgæfar	Stam
Mjög sjaldgæfar	Æsingur, óróleiki
Taugakerfi	
Mjög algengar	Syfja/slæving, sundl
Algengar	Flog/krampar/vöðvakippir, utanstrýtueinkenni, hvíldaróþol, skjálfti, stífleiki, höfuðverkur
Sjaldgæfar	Illkynja sefunarheilkenni
Mjög sjaldgæfar	Rugl, óráð
Koma örsjaldan fyrir	Síðkomin hreyfitruflun, þráhyggju- og áráttueinkenni
Tíðni ekki þekkt	Kólínvirkt heilkenni (eftir að meðferð er hætt skyndilega)*, breytingar á heilalínuriti*, hliðarsveigja á hrygg (e. pleurothotonus)*, fótaóeirð*
Augu	
Algengar	Pokusýn
Hjarta	
Mjög algengar	Hraðtaktur
Algengar	Breytingar á hjartalínuriti
Mjög sjaldgæfar	Blóðrásarlost, hjartsláttartruflanir, hjartavöðvabólga, gollurshússbólga/gollurshússvökvi
Koma örsjaldan fyrir	Hjartavöðvakvilli, hjartastopp
Tíðni ekki þekkt	Hjartadrep*,**, hjartavöðvabólga*,**, brjóstverkur/hjartaöng*, gáttatif*, hjartsláttarónot*, míturlokuleki vegna klózapíntengds hjartavöðvakvilla*
Æðar	

Algengar	Yfirlíð, réttstöðuprýstingsfall, háprýstingur
Mjög sjaldgæfar	Segarek
Tíðni ekki þekkt	Lágprýstingur*, bláæðasegarek
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög sjaldgæfar	Ásvelging fæðu, lungnabólga og sýking í neðri hluta öndunarvegjar sem getur verið banvæn, kæfisvefnsheilkenni*
Koma örsjaldan fyrir	Öndunarbæling/öndunarstöðvun
Tíðni ekki þekkt	Fleiðruútlæði*, nefstífla*
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Hægðatregða, aukin munnvatnsmyndun
Algengar	Ógleði, uppköst, lystarleysi, munnþurrkur
Mjög sjaldgæfar	Kyngingartregða
Koma örsjaldan fyrir	Þarmateppa/þarmalömun/hægðateppa, stækkun vangakirtils
Tíðni ekki þekkt	Risaristill**, fleygdrep/blóðþurrð í þörmum**, drep í þörmum**, sármyndun í þörmum** og rof á þörmum**, niðurgangur*, óþægindi í kviðarholi/brjóstsviði/meltingartruflanir*, ristilbólga*
Lifur og gall	
Algengar	Hækkun lifrarendsíma
Mjög sjaldgæfar	Brisbólga, lifrabólga, gula vegna gallteppu
Koma örsjaldan fyrir	Alvarlegt lifrardrep
Tíðni ekki þekkt	Fituhrönnun lifrar*, lifrardrep*, eiturverkun á lifur*, bandvefsmýndun í lifur*, skorpulifur*, lifrarsjúkdómar, þ.m.t. aukaverkanir á lifur með lífshættulegar afleiðingar eins og lifrarskaða (lifrar-, gallteppu- og blandaðar skemmdir), lifrabilun sem getur verið banvæn og lifrarígræðsla*.
Húð og undirhúð	
Koma örsjaldan fyrir	Húðviðbrögð
Tíðni ekki þekkt	Röskun á húðlit*
Stoðkerfi og bandvefur	
Tíðni ekki þekkt	Rákvöðvalýsa*, vöðvaslappleiki*, vöðvakrampar*, vöðvaverkir*, rauðir úlfar*
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Þvagteppa, þvagleki
Koma örsjaldan fyrir	Píplu- og millivefnsnýrnabólga
Tíðni ekki þekkt	Nýrnabilun*, næturvæta*
Meðganga, sængurlega og burðarmál	
Tíðni ekki þekkt	Fráhvarfsheilkenni hjá nýburum (sjá kafla 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst	
Koma örsjaldan fyrir	Standpína
Tíðni ekki þekkt	Ófugt sáðlát (e. retrograde ejaculation)*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Góðkynja ofhiti, truflanir á svita-/hitastigstemprun, hækkaður líkamshiti, þreyta
Koma örsjaldan fyrir	Skyndilegt, óútskýrt dauðsfall
Tíðni ekki þekkt	Fjölhálubólga (e. polyserositis)*
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög sjaldgæfar	Hækkun kreatínínkínasa (CK)
Áverkar, eitrarir og fylgikvillar aðgerðar	

Sjaldgæfar	Fall (tengist flogum af völdum klózapíns, svefnhöfga, réttstöðuprýstingsfalli, ójafnvægi í hreyfigetu og skynjun)*
------------	--

* Aukaverkanir sem tilkynnt var um eftir markaðssetningu og sem komið hafa fram í rituðum heimildum.

** Þessar aukaverkanir voru stundum banvænar.

Örsjaldan hafa komið fram tilvik sleglahraðsláttar og lengingar QT-bils sem geta tengst Torsades De Pointes, þótt ekki sé hægt að fullyrða um orsakasambandi þeirra við notkun lyfsins.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins.

Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Við bráða ofskömmun, af ásetningi eða fyrir slysi, þar sem fyrirbyggjandi eru upplýsingar um afleiðingar, er dánartíðni um 12%. Flest dauðsfallanna voru tengd hjartabilun eða lungnabólgu af völdum ásvelgingar og áttu sér stað við skammta stærri en 2.000 mg. Greint hefur verið frá sjúklingum sem ná bata eftir ofskömmun við stærri skammta en 10.000 mg.

Hins vegar hefur inntaka skammta niður í 400 mg hjá fáeinum fullorðnum sjúklingum, sem yfirleitt hafa ekki fengið klózapín áður, leitt til lífshættulegs dás og í einu tilviki til dauða. Hjá ungum börnum leiddi inntaka 50-200 mg til mikilla róandi áhrifa eða dás sem ekki voru lífshættuleg.

Einkenni

Syfja, svefnhöfgi, viðbragðsleysi, dá, rugl, ofskynjanir, æsingur, óráð, utanstrýtueinkenni, ofviðbrögð, krampar, aukin munnvatnsmyndun, ljósopsvíkkun, þokusýn, hitanæmni; lágprýstingur, lost, hraðtaktur, hjartsláttartruflanir; lungnabólga vegna ásvelgingar, mæði, öndunarþægling eða öndunarstopp.

Meðferð

Engin sértæk mótefni eru til gegn klózapíni.

Magaskolon og/eða gjöf lyfjakola innan fyrstu 6 klst. eftir inntöku lyfsins. Ólíklegt er að kviðskilun og blóðskilun skili árangri. Veita skal meðferð í samræmi við einkenni, undir nákvæmu eftirliti með hjartastarfsemi, öndun, salta- og sýrujafnvægi. Forðast skal notkun adrenalíns við meðferð lágprýstings vegna þess að „öfug adrenalín“ áhrif eru hugsanleg.

Nákvæmt lækniseftirlit er nauðsynlegt í að minnsta kosti 5 daga vegna hugsanlegra síðbúinna áhrifa.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðrofslyf, díazepín-, oxazepín-, tíazepín- og oxepínsambönd; ATC flokkur: N05AH02

Verkunarháttur

Klózapín er geðrofslyf sem er frábrugðið hefðbundnum geðrofslyfjum.

Í lyfjafræðilegum dýrarannsóknnum veldur lyfið hvorki dástjarfa né hamlar apómorfín- eða amfetamín-örvaðri fastmótaðri hegðun. Það hefur aðeins væg hamlandi áhrif á dópamínviðtaka D₁, D₂, D₃ og D₅, en sýnir mikla sækni í D₄ viðtaka.

Lyfhrif

Klózapín hefur and-alfa-adrenvirkra, andkólínvirkra, andhistamín og vakningar-viðbragða-hamlandi áhrif (arousal-reaction-inhibiting effects). Það hefur einnig sýnt and-serótónínvirka eiginleika.

Verkun og öryggi

Klózapín veldur hröðum og greinilegum róandi áhrifum og hefur áhrif á geðrof hjá sjúklingum með geðklofa sem svara ekki annarri lyfjameðferð. Í þessum tilvikum hefur verið sýnt fram á að klózapín er áhrifaríkt í að draga úr bæði jákvæðum og neikvæðum einkennum geðklofa, aðallega í skammtímarannsóknum. Í opinni klínískri rannsókn framkvæmdri hjá 319 sjúklingum sem svöruðu ekki meðferð eftir 12 mánuði, kom fram klínískt marktækur bati hjá um 37% sjúklinga á fyrstu viku meðferðar og um 44% til viðbótar við lok 12 mánaðanna. Batinn var skilgreindur sem um 20% lækkun frá upphafsgildi á „Brief Psychiatric Rating Scale Score“. Að auki hefur verið greint frá bata á sumum þáttum skilvitlegrar vanstarfsemi.

Í samanburði við hefðbundin geðrofslyf veldur klózapín færri alvarlegum utanstrýtuáhrifum svo sem bráðri truflun í vöðvaspennu, aukaverkunum sem líkjast Parkinsons-sjúkdómi og hvíldaróþoli. Andstætt hefðbundnum geðrofslyfjum veldur klózapín lítilli eða engri hækkun á prólaktínþéttni og er því sneytt hjá aukaverkunum eins og brjóstastækkun, tíðateppu, mjólkurflæði og getuleysi.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir af völdum meðferðar með klózapíni eru kyrningafæð og kyrningaleysi en áætluð tíðni þessara aukaverkana er annars vegar 3% og hins vegar 0,7%. Með tilliti til þessarar áhættu á notkun klózapíns að takmarkast við sjúklinga sem svara ekki meðferð eða sjúklinga með geðrof tengd Parkinsonsjúkdómi þegar önnur meðferðarúrræði hafa brugðist (sjá kafla 4.1) og þegar hægt er að koma blóðrannsóknum reglulega við (sjá kafla 4.4 og 4.8).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Frásog klózapíns eftir inntöku er 90 til 95% og hefur fæða hefur hvorki áhrif á hraða né umfang þess.

Klózapín verður fyrir vægum umbrotum við fyrstu umferð um lifur sem leiðir til um 50 til 60% heildaraðgengis.

Dreifing

Við jafnvægi, þegar lyfið er gefið tvisvar sinnum á sólarhring, næst hámarksþéttni í blóði að meðaltali eftir 2,1 klst. (bil: 0,4 - 4,2 klst.) og dreifingarrúmmál er 1,6 l/kg. Klózapín er um 95% bundið plasmapróteinum.

Umbrot

Klózapín umbrotnar nánast að fullu áður en það skilst út fyrir tilstilli CYP1A2 og CYP3A4 og að einhverju leyti fyrir tilstilli CYP2C19 og CYP2D6. Af helstu umbrotsefnum reyndist aðeins metýlsvipta umbrotsefnið vera virkt. Lyfjafraðileg verkun þess líkist verkun klózapíns en er talsvert vægari og endist skemur.

Brotthvarf

Brotthvarf þess er í tveimur fösom með meðal lokahelmingunartíma um 12 klst. (bil: 6 - 26 klst.). Eftir staka 75 mg skammta var lokahelmingunartíminn að meðaltali 7,9 klst., en lengdist í 14,2 klst. Þegar jafnvægi var náð með því að gefa 75 mg daglega í að minnsta kosti 7 daga. Aðeins óverulegt magn af óbreyttu lyfi kemur fram í þvagi og hægðum, um 50% af gefnum skammti er skilið út sem umbrotsefni í þvagi og um 30% í hægðum.

Línuleg/ólínuleg tengsl

Skammtaaukning frá 37,5-75 mg og 150 mg gefið tvisvar sinnum á sólarhring leiddi til línulegrar skammtaháðrar aukningar á flatarmáli undir blóðþéttiferli/tíma (AUC) við jafnvægi og á hámarks og lágmarks plasmáþéttni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum (um eiturverkanir á æxlun, sjá kafla 4.6).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat
Póvídón
Talkúm
Maíssterkja
Vatnsfrí kísilkvoða
Forhleypt sterkja

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Clozapine Actavis 25 mg töflur
50x1 tafla í stakskammtaþynnupakkningum
100 töflur í þynnupakkningum
100 töflur í plastglasi aðeins til skömmtunar og notkunar á sjúkrahúsi.

Clozapine Actavis 100 mg töflur
50x1 tafla í stakskammtaþynnupakkningum
100 töflur í þynnupakkningum
500 töflur í plastglasi aðeins til skömmtunar og notkunar á sjúkrahúsi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

25 mg: IS/1/14/043/01

100 mg: IS/1/14/043/02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. maí 2014.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. október 2023.