VEJLEDNING TIL DEN ORDINERENDE LÆGE
Froidir (clozapin)

Formålet med denne vejledning er at vejlede læger i forbindelse med ordination af clozapin samt at bidrage til forståelsen af risikoen for agranulocytose, myokarditis og kardiomyopati, og dermed medvirke til at nedsætte forekomsten og sværhedsgraden af disse bivirkninger. Dette dokument er udelukkende vejledende, og produktresuméet skal konsulteres, før clozapin ordineres. Denne vejledning er udarbejdet af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Clozapin er godkendt til følgende indikationer:

- behandlingsresistente, skizofrene patienter samt til skizofrene patienter, som oplever svære, neurologiske bivirkninger, som ikke kan behandles med andre antipsykotika, inklusive nyere (atypiske) antipsykotika.
- psykotiske forstyrrelser, der opstår i forbindelse med Parkinsons sygdom, hvis der er manglende effekt ved standardbehandling.

Clozapin kan forårsage agranulocytose, myokarditis og kardiomyopati. Læger, der ordinerer clozapin, skal nøje følge de påkrævede sikkerhedsinstruktioner.

Derfor anbefales følgende forholdsregler for at mindske risikoen for bivirkninger:

AGRANULOCYTOSE

Clozapin kan medføre agranulocytose. Brugen bør begrænses til patienter:

- Med skizofreni, som ikke responderer på eller er intolerante over for, antipsykotisk behandling, eller patienter med psykose i forbindelse med Parkinsons sygdom, når anden behandling ikke har haft effekt, patienter som initialt har normale neutrofilocyttal (absolut neutrofiltal, ANC) ≥ 1.500/mm^3(≥ 1,5 × 10^9/l) i den almindelige befolkning og ≥ 1.000/mm^3(≥ 1,0 × 10^9/l) hos patienter med bekræftet benign etnisk neutropeni (BEN), som er egnede til regelmæssig hæmatologisk monitorering (defineret nedenfor).

Absolut neutrofiltal (ANC/mm^3 (/l))		**Påkrævet handling**
General population	**BEN-population**	
• ≥ 1.500 (≥ 1,5 × 10^9)	• ≥ 1.000 (≥ 1,0 × 10^9)	• Fortsæt behandling med clozapin
• 1.000-1.500 (1,0 × 10^9-1,5 × 10^9)	• 500-1.000 (0,5-1,0 × 10^9)	• Fortsæt behandling med clozapin, tag blodprøver to gange ugentligt indtil værdierne stabiliseres eller øges og derefter én gang om måneden efter stabilisering og/eller resolution.
• < 1.000 (< 1,0 × 10^9)	• < 500 (< 0,5 × 10^9)	• Seponér straks behandling med clozapin, tag blodprøver dagligt indtil blodværdierne normaliseres, monitorer patienten for infektion. Genoptag ikke behandlingen.

- Clozapin må ikke ordineres til patienter med clozapin-induceret agranulocytose eller toksisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytose i anamnesen (med undtagelse af granulocytopeni/agranulocytose fra tidligere kemoterapi). Lægen skal sikre, at patienten ikke tager andre lægemidler, der vides at have stort potentiale for at forårsage agranulocytose.
- Patienter med primære knoglemarvsforstyrrelser i anamnesen bør kun behandles, hvis det vurderes, at fordelen opvejer risikoen. Disse patienter bør vurderes omhyggeligt af en hæmatolog inden påbegyndelse af behandling med clozapin.
- Påbegyndelse af behandling bør nøje overvejes hos patienter med lavt leukocyttal som følge af benign etnisk neutropeni. Behandling med clozapin må kun påbegyndes efter aftale med en hæmatolog.
- Inden påbegyndelse af behandling skal lægen efter bedste evne sikre sig, at patienten ikke tidligere har oplevet hæmatologiske bivirkninger i forbindelse med clozapin, der medførte behov for seponering af behandlingen. Lægemidlet bør ikke ordineres for længere perioder end intervallet mellem to blodprøver.
- Efter påbegyndelse af behandlingen skal ANC monitoreres ugentligt i de første 18 uger og derefter månedligt i de næste 34 uger. ANC monitoreres hver 12. uge, hvis der ikke har været neutropeni i det første år. ANC monitoreres én gang om året, hvis der ikke har været neutropeni i de foregående to år. Hvis der har været let neutropeni under behandlingen og den efterfølgende er stabiliseret og/eller afhjulpet, skal ANC monitoreres hver måned under hele behandlingen.
- Monitoreringen skal fortsætte gennem hele behandlingen og 4 uger efter seponering af Froidir eller indtil blodværdierne er normaliserede.
- Hvis ANC falder til mellem 1.500/mm^3 (1,5 × 10^9/l) og 1.000/mm^3 (1,0 × 10^9/l) under

behandlingen med clozapin, skal blodværdierne måles mindst to gange om ugen, indtil patientens ANC er stabiliseret inden for 1.000-1.500/mm^3 (1,0-1,5 × 10^9/l) eller højere. Efter stabilisering og/eller resolution skal ANC monitoreres hver måned under hele behandlingen.

- Clozapin skal straks seponeres, hvis ANC er mindre end 1.000/mm^3 (1,0 × 10^9/l) på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af behandlingen med clozapin.
- Patienter, som har fået seponeret clozapin på baggrund af fald i ANC, må ikke genoptage behandlingen med clozapin.
- Efter seponering af behandlingen med Froidir, skal monitorering fortaget af en hæmatolog fortsættes, indtil af blodværdierne er normaliserede.
- Ved hver konsultation skal patienter behandlet med Froidir mindes om at indberette ethvert symptom, f.eks. infektion eller influenzalignende symptomer såsom feber eller ondt i halsen. Blodcelleværdierne skal straks undersøges, hvis et eller flere af disse symptomer opstår.

Læger opfordres til at journalføre alle patienters blodprøveresultater og til at træffe de nødvendige foranstaltninger for at forhindre, at patienten utilsigtet genoptager behandlingen med clozapin på et senere tidspunkt.

MYOKARDITIS OG KARDIOMYOPATI

Clozapin kan forårsage myokarditis og kardiomyopati.

- Clozapin er forbundet med øget risiko for myokarditis, særligt i løbet af de første to måneder af behandlingen, men også senere i behandlingsforløbet. Myokarditis har i nogle tilfælde været fatalt. Kardiomyopati forekommer sædvanligvis senere i behandlingsforløbet. Der er også blevet indberettet sjældne tilfælde af kardiomyopati med clozapin.
- Myokarditis eller kardiomyopati bør mistænkes, hvis patienten har vedvarende takykardi under hvile, særligt i de første to måneder af behandlingen, og/eller palpitationer, arytmier, smerter i brystet og andre tegn og symptomer på hjertesvigt (f.eks. uforklarlig træthed, dyspnø, takypnø) eller symptomer, der ligner myokardieinfarkt. Ud over de ovennævnte symptomer kan der også forekomme influenzalignende symptomer. Ved mistanke om myokarditis eller kardiomyopati skal behandlingen med clozapin straks seponeres og patienten skal straks henvises til en kardiolog.
- Hvis EKG'et viser ændringer svarende til dem, der ses ved behandling med andre antipsykotika, herunder S-T-segmentdepression og flade eller inverterede T-takker, bør muligheden for myokarditis overvejes.
- Hos patienter, der diagnosticeres med kardiomyopati under behandlingen med clozapin, er der risiko for at udvikle mitralklapinsufficiens. Mitralklapinsufficiens er blevet indberettet i tilfælde af kardiomyopati relateret til clozapin-behandling. I tilfældene med mitralklapinsufficiens blev der indberettet enten let eller moderat mitral regurgitation i todimensional ekkokardiografi (2DEcho).
- Hvis clozapin forårsager myokarditis eller kardiomyopati må behandlingen med clozapin ikke genoptages.

- Clozapin må ikke ordineres til patienter med svære hjertesygdomme.

Genoptagelse af behandlingen

Hvis der er gået mere end 2 dage siden patienten tog den sidste dosis af clozapin, bør behandlingen genstartes med en dosis på 12,5 mg én 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. Der bør imidlertid udvises stor forsigtighed, hvis behandlingen genoptages hos patienter, der tidligere har oplevet respirationsophør eller hjertestop ved initial dosering, men efterfølgende kunne titreres til terapeutisk dosis.

Patienterne skal modtage uddannelsesmateriale og rådgivning om:

- Påbegyndelse af behandling med clozapin
- Behandling af patienten med clozapin
- Hyppig monitorering af blodværdierne
- Information om den forhøjede risiko for myokarditis og kardiomyopati med clozapin-behandling

Se produktresuméet for yderligere oplysninger på www.produktresume.dk.

Indberetning af 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 til Lægemiddelstyrelsen eller indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Kontaktoplysninger til Lægemiddelstyrelsen til indberetning af bivirkninger:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Kontaktoplysninger til indehaveren af markedsføringstilladelsen til indberetning af bivirkninger:

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om eller har spørgsmål vedrørende Orion Pharmas produkter:

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

medinfo@orionpharma.com

VEJLEDNING TIL PATIENTER

Froidir

Denne vejledning indeholder vigtig information, som du skal være bekendt med før og under behandlingen med Froidir.

Læs denne vejledning grundigt, før du påbegynder behandlingen med lægemidlet. Gem vejledning, du kan få brug for at læse den igen senere.

Følg alle de anvisninger, som du får af lægen, før du påbegynder behandlingen med Froidir. Hvis du har spørgsmål, skal du kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

Froidir anvendes til behandling af voksne patienter med skizofreni, som ikke har haft effekt af andre lægemidler. Skizofreni er en psykisk sygdom, der påvirker, hvordan du tænker, føler og opfører dig. Du bør kun tage dette lægemiddel til behandling af skizofreni, hvis du allerede har prøvet mindst to andre antipsykotiske lægemidler, herunder en af de nyere såkaldte atypiske antipsykotika, og disse lægemidler ikke har virket, eller hvis de har forårsaget svære bivirkninger, der ikke kunne behandles.

Froidir kan også anvendes til voksne til behandling af svære forstyrrelser i tanker, følelser og opførsel, der er forbundet med Parkinsons sygdom, når anden behandling ikke har virket.

Du må ikke bruge Froidir, hvis:

- det ikke er muligt for dig at få foretaget regelmæssige blodprøver.
- du nogensinde har fået at vide, at du har et lavt antal hvide blodlegemer (f.eks. leukopeni eller agranulocytose), særligt hvis det var lægemidler, der var årsag til det. Dette gælder dog ikke, hvis du har haft et lavt antal hvide blodlegemer på grund af kemoterapi.
- du har en sygdom i knoglemarven eller nogensinde har haft en sygdom i knoglemarven.
- du tager lægemidler, der nedsætter antallet af hvide blodlegemer eller forårsager, at knoglemarven ikke virker, som den skal.
- behandlingen med Froidir og andre clozapin-holdige lægemidler tidligere er blevet stoppet på grund af alvorlige bivirkninger (f.eks. agranulocytose eller hjerteproblemer).
- du har en betændelseslignende tilstand (inflammation) i hjertemusklen (myokarditis).
- du har anden svær hjertesygdom.

<u>AGRANULOCYTOSE</u>

Agranulocytose er en livstruende tilstand med et meget lavt niveau af hvide blodlegemer, især neutrofile granulocytter. Hvide blodlegemer er en del af kroppens immunsystem og beskytter kroppen mod infektioner. Clozapin kan forårsage agranulocytose.

Du skal have foretaget regelmæssige blodprøver før, under og efter behandlingen med Froidir

- Din læge vil fortælle dig præcist hvor og hvornår, du skal have taget blodprøverne. Du må kun få

Froidir, hvis blodværdierne er normale.

- Froidir kan forårsage et alvorligt fald i antallet af hvide blodlegemer (såkaldt agranulocytose). Det er kun muligt for din læge at vurdere, om du er i risiko for at udvikle agranulocytose, hvis du får taget regelmæssige blodprøver.
- I de første 18 uger af behandlingen er det nødvendigt at tage blodprøver hver uge. Derefter er det nødvendigt at tage blodprøver mindst én gang om måneden i de følgende 34 uger.
- Efter 12 måneders behandling skal der tages blodprøver hver 12. uge i ét år og derefter årligt, hvis der ikke er observeret et fald i antallet af hvide blodlegemer.
- Hvis antallet af hvide blodlegemer er faldet, vil din læge muligvis stoppe behandlingen. Hvis behandlingen afbrydes, vil antallet af hvide blodlegemer vende tilbage til det normale niveau.
- Der skal tages blodprøver i yderligere 4 uger efter behandlingen med Froidir er afsluttet, hvis behandlingen ophører permanent på grund af ændringer i blodværdierne (f.eks. agranulocytose) eller hvis opfølgningsperioden har varet i < 2 år og/eller hvis du tidligere har haft neutropeni, der har ført til afslutning af behandlingen.

MYOKARDITIS OG KARDIOMYOPATI

- Clozapin kan øge risikoen for myokarditis (betændelseslignende tilstand (inflammation) i hjertemusklen) og hjertesygdom (kardiomyopati), hvilket kan være livstruende.

MULIGE ALVORLIGE BIVIRKNINGER

Clozapin kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Fortæl det til din læge, hvis du får nogen af følgende bivirkninger.

Der kan forekomme mangel på hvide blodlegemer (agranulocytose) eller en øget risiko for en betændelseslignende tilstand (inflammation) i hjertemusklen (myokarditis) ved behandling med clozapin.

Før du starter med at tage clozapin, vil din læge spørge ind til din sygdomshistorie og udføre en blodprøve for at sikre, at antallet af hvide blodlegemer er normalt. Det er vigtigt at undersøge dette, da kroppen har brug for hvide blodlegemer for at bekæmpe infektioner.

Fortæl det straks til din læge, hvis du får tegn på forkølelse, feber, influenzalignende symptomer, ondt i halsen eller anden infektion. Du skal omgående have foretaget en blodprøve for at undersøge, om dine symptomer skyldes lægemidlet.

Du skal også straks fortælle det til din læge, hvis du har hurtige eller uregelmæssige hjerteslag, selv når du hviler, hjertebanken, vejrtrækningsbesvær, smerter i brystet eller uforklarlig træthed. Din læge bør undersøge dit hjerte og, om nødvendigt, straks henvise dig til en hjertespecialist.

Dette er ikke en fuldstændig liste over alle bivirkninger. Se indlægssedlen for alle bivirkninger.

Indberetning af bivirkninger:

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet.

Du kan indberette bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen eller til indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Kontaktoplysninger til Lægemiddelstyrelsen til indberetning af bivirkninger:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Kontaktoplysninger til indehaveren af markedsføringstilladelsen til indberetning af bivirkninger:

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om eller har spørgsmål vedrørende Orion Pharmas produkter:

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

medinfo@orionpharma.com