

LIITE III
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leponex 25 mg tabletti.

Leponex 100 mg tabletti.

Leponex saattaa aiheuttaa agranulosytoosia. Sitä tulisi käyttää ainoastaan potilaille:

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

Lääkettä määräävien lääkärin on tarkoin noudatettava annettuja turvallisuusohjeita. Jokaisella käynnillä Leponex-hoitoa saavaa potilasta on muistutettava siitä, että hänen tulee ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin heti, jos ilmaantuu mitään infektion oireita. Erityistä huomiota tulee kiinnittää flunssankaltaisiin oireisiin, kuten kuumeeseen tai kurkkukipuun ja muihin infektiioon viittaaviin oireisiin, jotka voivat olla merkkejä neutropeniasta.

Leponex täytyy toimittaa tarkan lääkinnällisen valvonnan alaisuudessa ja virallisten suositusten mukaan.

Sydänlihastulehdus

Klotsapiiniin liittyy lisääntynyt, harvinaisissa tapauksissa kuolemaan johtavan sydänlihastulehduksen riski. Sydänlihastulehduksen riski on suurimmillaan kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Kuolemaan johtanutta kardiomyopatiaa on myös ilmoitettu harvoin.

Sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa tulee epäillä, jos potilaalla on pysyvää takykardiaa levossa, etenkin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja/tai palpitaatiota, rytmihäiriötä, rintakipua ja muita sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavia oireita.

Jos sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa epäillään, Leponex-hoito tulee lopettaa heti ja potilas ohjata välittömästi kardiologille.

Klotsapiinia ei saa antaa uudelleen potilaille, joille klotsapiini on aiheuttanut sydänlihastulehduksen tai kardiomyopatian.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 tai 100 mg klotsapiinia.

Apuaineet:

25 mg:n tabletti sisältää myös laktoosimonohydraattia 48,0 mg.

100 mg:n tabletti sisältää myös laktoosimonohydraattia 192,0 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletit 25 mg: Keltainen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti. Toisella puolella jakouurre ja tunnus ”L/O” ja toisella ympyränmuotoinen teksti ”SANDOZ”.

Tabletit 100 mg: Keltainen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti. Toisella puolella jakouurre ja tunnus ”Z/A” ja toisella lineaarisesti teksti ”SANDOZ”.

Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Leponex-hoito on tarkoitettu hoitoresistenteille skitsofreniapotilaille ja skitsofreniapotilaille, jotka saavat muilla psykoosilääkkeillä, mukaan lukien uuden polven psykoosilääkkeet, vaikeita neurologisia haittavaikutuksia, joita ei voida hoitaa.

Hoitoresistentti tarkoittaa, että tyydyttävää kliinistä paranemista ei saavuteta huolimatta siitä, että on käytetty vähintään kahta eri psykoosilääkettä, mukaan lukien uuden polven lääke, riittävän suurina annoksina ja riittävän kauan.

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

Leponexia saavat määrätä psykiatrian erikoislääkärit, psykiatrian sairaaloissa, keskuslaitoksissa tai psykiatrian erikoissairaanhoidon avohoitoyksiköissä toimivat lääkärit sekä lääkärit, jotka ovat hyvin perehtyneitä psyykkisten sairauksien hoitoon Leponexilla ja haittavaikutusten seurantaan. Käyttöaiheella Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi valmistetta saavat määrätä myös neurologian erikoislääkärit. Leponexia saa määrätä enintään sen määrän mitä tarvitaan kahden verikontrollin välillä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on sovitettava yksilöllisesti. Kullekin potilaalle tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

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

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

Seuraavia annostuksia suositetaan:

Hoitoresistentit skitsofreniapotilaat

Aloituseros

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

Käyttö vanhuksille

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

Käyttö lapsille ja nuorille

Leponexin käyttöä lapsille tai alle 16-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat. Sitä ei tule käyttää tässä potilasryhmässä ennen kuin enemmän tietoa on saatavilla.

Terapeuttinen annosalue

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

Enimmäisannos

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

Ylläpitoannos

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

Hoidon lopettaminen

Mikäli Leponex-hoito lopetetaan suunnitelmallisesti, suositetaan annoksen asteittaista pienentämistä 1 - 2 viikon aikana. Mikäli hoito joudutaan lopettamaan äkillisesti, potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti lopettamiseen liittyvien oireiden ilmaantumisen varalta (ks. kohta 4.4).

Hoidon uudelleen aloittaminen

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

Vaihto aikaisemmasta psykoosilääkehoidosta Leponex-hoitoon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Leponex voi aiheuttaa agranulosytoosia. Agranulosytoosin esiintymistiheys ja agranulosytoosin saaneiden kuolleisuus on vähentynyt huomattavasti sen jälkeen kun valkosoluarvoja ja neutrofiilien absoluuttista määrää alettiin seurata. Seuraavat varotoimenpiteet ovat tämän vuoksi pakollisia ja niistä tulee huolehtia virallisten suositusten mukaisesti.

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

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

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

Lääkettä määrävän lääkärin on tarkoin noudatettava vaadittuja turvatoimenpiteitä.

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

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

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

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

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

Valkosolujen ja absoluuttisen neutrofiilien määrän seuranta

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

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

Pieni valkosolujen määrä ja/tai absoluuttinen neutrofiilien määrä

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

Leponex-hoito on keskeytettävä heti valkosolujen määrän laskiessa alle $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) tai absoluuttisen neutrofiilien määrän laskiessa alle $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) Leponex-hoidon aikana. Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta on tällöin tehtävä päivittäin, ja potilasta on seurattava tarkkaan flunssankaltaisten oireiden tai muiden infektiioon viittaavien oireiden varalta. Veriarvojen tarkistamista suorittamalla kaksi määrittystä kahtena peräkkäisenä päivänä suositetaan. Leponex-hoito tulee kuitenkin lopettaa ensimmäisen määrittämisen jälkeen.

Leponex-hoidon lopettamisen jälkeen veriarvojen seuranta tarvitaan kunnes veriarvot ovat normalisoituneet.

Taulukko 1

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

Jos Leponex-hoito on lopetettu ja joko valkosolujen määrä laskee alle 2000/mm³ (2,0 x 10⁹/l) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä alle 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l), tulee kokeneen hematologin ohjata hoitoa.

Hoidon keskeyttäminen hematologisista syistä

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

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

Hoidon keskeyttäminen muista syistä

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

Muut varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Eosinofiliatapauksissa Leponex-hoidon lopettamista suositetaan, jos eosinofiilien määrä ylittää arvon 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l). Hoito voidaan aloittaa uudestaan vasta, kun eosinofiilien määrä on laskenut alle 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l).

Trombosytopeniatapauksissa Leponex-hoidon lopettamista suositetaan, jos trombosyyttien määrä laskee alle 50 000/mm³ (50 x 10⁹/l).

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

Turvallisuustietokantojen analyysi viittaa siihen, että Leponexin käyttöön liittyy lisääntynyt **sydänlihastulehduksen** riski erityisesti kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana mutta myös

myöhemmin. Joissakin tapauksissa sydänlihastulehdus on johtanut kuolemaan. Myös **sydänpussintulehdusta/nestettä sydänpussissa ja kardiomyopatiaa** on ilmoitettu Leponex-hoidon yhteydessä. Näissäkin ilmoituksissa on mukana kuolemantapauksia. Sydänlihastulehdusta ja kardiomyopatiaa tulee epäillä, jos potilaalla on pysyvää takykardiaa levossa, etenkin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja/tai palpitaatiota, rytmihäiriöitä, rintakipua ja muita sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavia oireita. Muita mahdollisia oireita edellä mainittujen lisäksi voivat olla flunssankaltaiset oireet. Leponex-hoito tulee keskeyttää heti, jos epäillään sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa ja potilas tulee heti ohjata kardiologille.

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

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

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

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

Leponex-hoidon aikana potilailla saattaa olla ohimenevää **lämmönnousua** yli 38 °C. Lämmönnousu on yleisintä hoidon ensimmäisten 3 viikon kuluessa. Kuume on yleensä hyvänlaatuista. Siihen saattaa joskus liittyä valkosolujen määrän kasvaminen tai väheneminen. Kuumeinen potilas on tutkittava huolella taustalla olevan infektion mahdollisuuden tai agranulosytoosin kehittymisen poissulkemiseksi. Jos kuume on korkea, on **pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän** mahdollisuutta harkittava.

Harvinaisissa tapauksissa klotsapiinihoidon aikana on esiintynyt glukoosin sietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista. Tämän mahdollisen yhteyden mekanismi ei ole vielä selvillä. Vaikeita hyperglykemioita, joihin on liittynyt ketoasidoosia tai hyperosmolaarinen kooma, on havaittu erittäin harvoin potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut hyperglykemiaa, ja jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Tapauksissa, joissa seurantatietoja on käytettävissä, glukoosin sietokyky korjaantui useimmiten klotsapiinin lopettamisen myötä, ja klotsapiinin aloittaminen uudelleen aikaansai sietokyvyn heikkenemisen uudelleen. Klotsapiinihoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joilla hyperglykemian aktiivinen lääkehoito ei ole tuottanut tulosta.

Koska Leponex saattaa aiheuttaa **tromboemboliaa**, potilaiden immobilisaatiota tulee välttää. Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykoteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Leponex-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

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

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

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

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

Käyttö vanhuksille

Vanhusten hoito suositetaan aloitettavaksi pienellä annoksella (ks. kohta 4.2).

Leponex-hoito saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota ja takykardiaa, joka voi olla pitkäkestoista. Iäkkäät potilaat, etenkin sellaiset, joilla on heikentynyt kardiovaskulaarinen toiminta, saattavat olla alttiimpia näille vaikutuksille.

Iäkkäät potilaat saattavat myös olla erityisen alttiita Leponexin antikolinergisille vaikutuksille, kuten virtsaummelle ja ummetukselle.

Lisääntynyt kuolleisuus dementiaa sairastavilla vanhuksilla

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

Leponexia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäytön vasta-aiheet

Sellaisia lääkeaineita, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus heikentää luuytimen toimintaa, ei tule käyttää samanaikaisesti Leponexin kanssa (ks. kohta 4.3).

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

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

Annostuksen muuttamiseen liittyvät varotoimet

Leponex saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten narkoottisten aineiden, antihistamiinien ja bentsodiatsepiinien, keskushermostovaikutuksia. Erityistä varovaisuutta suositetaan noudatettavaksi aloitettaessa Leponex-hoito potilaille, jotka saavat bentsodiatsepiineja tai joitain muita psykotrooppisia aineita. Näillä potilaille saattaa olla suurempi riski saada verenkiertokollapsi, joka voi

harvinaisissa tapauksissa olla syvä ja saattaa johtaa sydämen ja/tai hengityksen pysähtymiseen. Ei tiedetä voidaanko verenkierto- tai hengityskollapsi välttää annostusta muuttamalla.

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

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

Klotsapiinin pitoisuus voi suurentua jos samanaikaisesti käytetään lääkeaineita, joiden tiedetään estävän joidenkin sytokromi P450-isoentsyymien aktiivisuutta, ja klotsapiinin annosta voi olla tarpeen pienentää haittavaikutusten ehkäisemiseksi. Tämä on tärkeämpää CYP 1A2-estäjien, kuten kofeiinin (ks. alla) ja selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän fluvoksamiinin kohdalla. Jotkut serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten fluoksetiini, paroksetiini ja vähemmässä määrin sertraliini, ovat CYP 2D6-estäjiä, minkä johdosta niiden merkittävät farmakokineettiset interaktiot klotsapiinin kanssa ovat vähemmän todennäköisiä. Vastaavasti farmakokineettiset interaktiot CYP 3A4-estäjien, kuten atsoliantimykoottien, simetidiinin, erytromysiinin ja proteaasinestäjien, kanssa ovat epätodennäköisiä, joskin joitain tapauksia on ilmoitettu. Klotsapiinin annostusta voi olla tarpeen muuttaa silloin, kun kofeiinipitoisten juomien käyttö muuttuu, koska kofeiini suurensi klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja pitoisuus aleni lähes 50 % viiden päivän kofeiinittoman jakson aikana. Jos tupakointi lopetetaan äkillisesti, plasman klotsapiinipitoisuus voi kohota ja johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

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

Samanaikainen käyttö tunnettujen sytokromi P450-entsyymien induktorien kanssa voi pienentää klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja heikentää klotsapiinin tehoa. Lääkeaineita, joiden tiedetään indusoivan sytokromi P450-entsyymien aktiivisuutta ja joilla on ilmoitettu yhteisvaikutuksia klotsapiinin kanssa, ovat esim. karbamatsepiini (ei pidä käyttää yhdessä klotsapiinin kanssa sen mahdollisesti myelosuppressiivisen vaikutuksen johdosta), fenytoiini ja rifampisiini. Tunnetut CYP1A2-indusioijat, kuten omepratsoli, voivat laskea klotsapiinitasoa. Klotsapiinin mahdollinen tehon aleneminen tulee ottaa huomioon yhteiskäytössä näiden lääkeaineiden kanssa.

Muut

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

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

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

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

Taulukossa 2 alla on esitetty Leponexin tärkeimmiksi arvioidut lääkeaineinteraktiot. Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 2: Listaus Leponexin tavallisimmista lääkeaineinteraktoista

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

	aiheuttaa klotsapiinin pitoisuuksien laskun plasmassa.	huolellisesti psykoottisten oireiden pahenemisen tai uusiutumisen varalta.
Litium	Yhteiskäyttö voi lisätä malignin neuroleptioireyhtymän kehittymisen riskiä.	Tarkkaile malignin neuroleptioireyhtymän merkkejä ja oireita.
CYP1A2-entsyymiä indusoivat lääkeaineet (esim. omepratsoli)	Yhteiskäyttö voi laskea klotsapiinitasoja.	Klotsapiinin tehon mahdollinen heikkeneminen on otettava huomioon.
CYP1A2-entsyymiä estävät lääkeaineet (esim. fluvoksamiini, kofeiini, siprofloksasiini)	Yhteiskäyttö voi nostaa klotsapiinitasoja.	Haittavaikutukset voivat lisääntyä. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun yhteiskäyttö CYP1A2-entsyymiä estävien lääkeaineiden kanssa lopetetaan, koska klotsapiinitasot laskevat.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Normaalit kuukautiset voivat palautua siirryttäessä toisesta psykoosilääkkeestä Leponexiin. Jos raskauden mahdollisuus on olemassa, tulee asianmukaisesta ehkäisystä huolehtia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Veri ja imukudos

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

Taulukko 3: Agranulosytoosin arvioitu esiintyvyys¹

Hoitajakso	Agranulosytoosin esiintyvyys / 100 000 henkilöviikkoa ²
viikot 0–18	32,0
viikot 19–52	2,3
viikot 53+	1,8

¹ Iso-Britannian ”Clozaril potilaiden elinaikainen valvontajärjestelmä” pohjalta rekisteritiedot vuosilta 1989 – 2001.

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

Hermosto

Hyvin yleiset haittavaikutukset ovat uneliaisuus, sedaatio ja heitehuimaus.

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

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

Sydän

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

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

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

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

Sydänlihastulehduksen tai kardiomyopatian merkkejä ja oireita ovat pysyvä takykardia levossa, palpitaatiot; rytmihäiriöt; rintakipu ja muut sydämen vajaatoiminnan merkit ja oireet (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavat oireet. Edellä mainittujen lisäksi voi esiintyä myös flunssankaltaisia oireita.

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

Verisuonisto

Harvinaisia tromboemboliatapauksia on raportoitu.

Hengityselimet

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

Ruoansulatuselimistö

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

Maksa ja sappi

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

Munuaiset

Leponex-hoidon yhteydessä on raportoitu yksittäisiä akuutteja interstitiaalinefriittitapauksia.

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaisena priapismi.

Yleisoireet

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

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

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

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

Haittavaikutukset luokitellaan esiintymistiheyden mukaan seuraavaa standardia käyttäen: Hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Tutkimukset

Harvinaiset: Kohonnut CPK

Sydän

Hyvin yleiset: Takykardia

Yleiset: EKG-muutokset

Harvinaiset: Verenkiertokollapsi, rytmihäiriöt, sydänlihastulehdus, sydänpussitulehdus/nesteen kertyminen sydänpussiin

Hyvin harvinaiset: Kardiomyopatia, sydämenpysähdys

Veri ja imukudos

Yleiset: Leukopenia/valkosolujen määrän väheneminen/neutropenia, eosinofilia, leukosytoosi

Melko harvinaiset: Agranulosytoosi

Harvinaiset:

Harvinaiset: Anemia

Hyvin harvinaiset: Trombosytopenia, trombosytemia

Hermosto

Hyvin yleiset: Uneliaisuus/sedaatio, huimaus

Yleiset: Näön hämärtyminen, päänsärky, vapina, jäykkyys, akatisia, ekstrapyramidaaliset oireet, kouristuskohtaukset/kouristukset/myokloniset nykäykset

Harvinaiset: Sekavuus, delirium

Hyvin harvinaiset: Tardiivi dyskinesia, pakko-oireneuroosin oireet

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: Nautitun ravinnon aspirointi, keuhkokuume ja alahengitysteiden infektio, jotka voivat olla fataaleja

Hyvin harvinaiset: Hengityslama/hengityspysähdys

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleiset: Ummetus, lisääntynyt syljeneritys

Yleiset: Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, suun kuivuminen

Harvinaiset: Dysfagia

Hyvin harvinaiset: Korvasylkirauhasen laajentuma, suolitukos/paralyyttinen

harvinaiset: ileus/ulosteen pakkautuminen

Munuaiset ja virtsatiet

Yleiset: Virtsainkontinenssi, virtsaumpi

Hyvin harvinaiset: Interstitiaalinefriitti

harvinaiset:

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin harvinaiset: Ihoreaktiot

harvinaiset:

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Painonnousu

Harvinaiset: Heikentynyt glukoositoleranssi, diabetes mellitus

Hyvin harvinaiset: Ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma, vakava hyperglykemia,

harvinaiset: hypertriglyseridemia ja hyperkolesterolemia

Verisuonisto

Yleiset: Hypertensio, posturaalinen hypotensio, pyörtyminen

Harvinaiset: Tromboembolia

Tuntematon Laskimotukokset, keuhkoembolia ja syvät laskimotukokset

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Väsymys, kuume, hyvänlaatuinen hypertermia,

hikoilun/lämmönsäätelyn häiriöt

Melko harvinaiset:	Maligni neuroleptioireyhtymä
Hyvin harvinaiset:	Äkillinen selittämätön kuolema
Maksa ja sappi	
Yleiset:	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Harvinaiset:	Hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, haimatulehdus
Hyvin harvinaiset:	Fulminantti maksakuolio
Sukupuolielimet ja rinnat	
Hyvin harvinaiset:	Priapismi
Psyykkiset häiriöt	
Yleiset:	Dysartria
Melko harvinaiset:	Dysfemia (änkytys)
Harvinaiset:	Levottomuus, agitaatio

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

4.9 Yliannostus

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

Löydökset ja oireet

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

Hoito

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet; Diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit
ATC-koodi N05AH02

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

Farmakologisissa kokeissa klotsapiini ei aiheuta katalepsiaa eikä estä apomorfiinin tai amfetamiinin aiheuttamaa stereotyyppistä käyttäytymistä. Se salpaa suurella affiniteetilla dopamiinin D₄-reseptoreita mutta salpaa heikosti D₁-, D₂-, D₃- ja D₅-reseptoreita. Lisäksi sillä on voimakkaat anti-alfa-adrenergiset, antikolinergiset ja antihistamiinivaikutukset sekä voimakas kiihottuneisuusreaktiota estävä vaikutus. Sillä on myös osoitettu olevan antiserotoninergisiä ominaisuuksia.

Kliinisesti Leponex aiheuttaa nopean ja huomattavan sedaation sekä vaikuttaa antipsykoottisesti muulle lääkehoidolle resistenteilla skitsofreenisillä potilailla. Tällaisissa tapauksissa Leponex on osoittautunut, pääasiassa lyhytaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa, tehokkaaksi lievittämään sekä positiivisia että negatiivisia skitsofreenisia oireita. Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 319 hoitoresistentillä potilaalla hoidon keston ollessa 12 kuukautta, havaittiin kliinisesti oleellista parantumista 37 %:lla potilaista ensimmäisen hoitoviikon aikana ja näiden lisäksi 44 %:lla potilaista 12 kuukauden hoidon aikana. Parantuminen määriteltiin noin 20 % alenemisena lähtötilanteesta Brief Psychiatric Rating Scale -asteikon pisteissä. Lisäksi on kuvattu joidenkin kognitiivisten osa-alueiden toimintahäiriöiden korjaantumista.

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

Leponex-hoidon aiheuttamia mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia ovat granulosytopenia ja agranulosytoosi, joista edellisen esiintymisinsidenssi on 3 % ja jälkimmäisen 0,7 %. Tämän riskin vuoksi Leponexin käyttö on rajoitettava potilaille, jotka ovat hoitoresistenttejä tai potilaille, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi silloin, kun muut hoidot ovat epäonnistuneet (ks. kohta 4.1) ja joille voidaan säännöllisesti tehdä hematologiset tutkimukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

5.2 Farmakokinetiikka

Peroraalisesti annetusta Leponexista imeytyy 90–95 %. Imeytymisen nopeus ja määrä eivät ole ruuasta riippuvaisia.

Leponexilla on kohtalainen ensikierron metabolia, jonka johdosta absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 50–60 %. Vakaassa tilassa, kun Leponexia annetaan kahdesti vuorokaudessa, suurimmat pitoisuudet veressä saadaan keskimäärin 2,1 tunnin kuluttua (vaihteluväli: 0,4–4,2 tuntia) ja jakautumistilavuus on 1,6 l/kg. Leponex sitoutuu noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin. Sen eliminaatio on kaksivaiheinen ja keskimääräinen terminaalivaiheen puoliintumisaika on 12 tuntia (vaihteluväli: 6–26 tuntia). Yhden 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika oli 7,9 tuntia. Se piteni 14,2 tuntiin, kun vakaa tila saavutettiin antamalla 75 mg/vrk vähintään 7 vuorokauden ajan. Vakaassa tilassa annoksen suurentaminen 37,5 mg:sta 75 ja 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa annettuna johti siihen, että sekä AUC että huippu- ja minimipitoisuudet plasmassa suurensivat lineaarisesti suhteessa annokseen.

Leponex metaboloituu miltei täydellisesti ennen erittymistä. Päämetaboliiteista vain desmetyylimetaboliitti on aktiivinen. Sen farmakologiset vaikutukset muistuttavat klotsapiinin vaikutuksia, mutta ovat huomattavasti heikompia ja kestävät lyhyemmän ajan. Virtsaasta ja ulosteesta löytyy vain mitättömiä määriä muuttumatonta ainetta. Noin 50 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja 30 % ulosteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Povidoni K30
Talkki
Maissitärkkelys
Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PVDC/alumiini -läpipainopakkaus
Pakkauskoot: 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98 tai 100 tablettia.
Sairaalapakkaukset: 500 (10 x 50) tai 5000 (100 x 50) tablettia.

Ruskea lasipurkki (luokka III), jossa avaamattomuuden osoittava polyeteenisuljin (PE).
Pakkauskoko: 100 tablettia.
Sairaalapakkaus: 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10350 (25 mg tabletti)
10351 (100 mg tabletti)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 12.12.1990
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 22.4.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.6.2010