

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

- joilla on skitsofrenia ja joille psykoosilääkehoidolla ei saada vastetta tai jotka eivät siedä hoitoa, tai potilaille, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi silloin, kun muut hoidot ovat epäonnistuneet (ks. kohta 4.1)
- joilla hoitoa aloitettaessa on normaali leukosyyttilöydös (valkosolut  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) 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 klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lääkettä määrävien lääkäreiden on tarkoin noudatettava annettuja turvallisuusohjeita.

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

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

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

### Sydänlihas tulehdus

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

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

Jos sydänlihas tulehdusta tai kardiomyopatiaa epäillään, Clozapine Accord -hoito pitää lopettaa heti ja potilas ohjata välittömästi kardiologille (ks. kohta 4.4).

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clozapine Accord 25 mg tabletti

Clozapine Accord 100 mg tabletti

Clozapine Accord 200 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

25 mg: Yksi tabletti sisältää 25 mg klotsapiinia.

100 mg: Yksi tabletti sisältää 100 mg klotsapiinia.

200 mg: Yksi tabletti sisältää 200 mg klotsapiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Laktoosi:

25 mg: Yksi tabletti sisältää 46 mg laktoosia.

100 mg: Yksi tabletti sisältää 182 mg laktoosia.

200 mg: Yksi tabletti sisältää 365 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

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

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

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

25 mg: Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

100 mg: Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hoitoresistentti skitsofrenia

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

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

Vain 25 ja 100 mg tabletit:

Psykoosi Parkinsonin taudin yhteydessä

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

**Klotsapiinia saavat määrätä psykiatrian erikoislääkärit; psykiatrian sairaaloissa, keskuslaitoksissa tai psykiatrian erikoissairaanhoidon avohoitoyksiköissä toimivat lääkärit sekä**

**lääkärit, jotka ovat hyvin perehtyneitä psyykkisten sairauksien hoitoon klotsapiinilla ja haittavaikutusten seurantaan. Käyttöaiheella Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi valmistetta saavat määrätä myös neurologian erikoislääkärit. Klotsapiinia saa määrätä enintään sen määrän mitä tarvitaan kahden verikontrollin välillä.**

## 4.2. Annostus ja antotapa

### Annostus

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

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

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

### Vaihto aikaisemmasta psykoosilääkehoidosta klotsapiiniin

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

Seuraavia annostuksia suositetaan:

### Hoitoresistentit skitsofreniapotilaat

#### *Aloituseros*

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

#### *Terapeuttinen annosalue*

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

#### *Enimmäisannos*

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

#### *Ylläpitoannos*

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

### *Hoidon lopettaminen*

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

### *Hoidon uudelleen aloittaminen*

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

Vain 25 ja 100 mg tabletit:

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

#### *Aloitusannos*

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

#### *Terapeuttinen annosalue*

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

#### *Enimmäisannos*

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

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

#### *Ylläpitoannos*

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

### *Hoidon lopettaminen*

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

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

### *Erityisryhmät*

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

### Antotapa

Clotzapine Accord otetaan suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaalta ei voida ottaa säännöllisiä verinäytteitä.
- Aikaisempi toksinen tai idiosynkraattinen granulositypenia/agranulosityoosi (paitsi aikaisemman kemoterapian aiheuttama granulositypenia/agranulosityoosi).
- Aikaisempi klotsapiinin aiheuttama agranulosityoosi.
- Klotsapiinihoitoa ei saa aloittaa samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus aiheuttaa agranulosityoosia. Pitkävaikutteisten psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.
- Häiriintynyt 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.
- Paralyttinen ileus.

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

### Agranulosityoosi

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

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

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

Ennen klotsapiinihoidon aloittamista potilaille on tehtävä verikokeet (ks. ”agranulosityoosi”) ja lääkärintutkimus ja anamneesi täytyy selvittää. Potilaat, joilla on todettu sydänsairaus tai lääkärintutkimuksissa huomataan poikkeava sydämen toiminta, tulee ohjata asiantuntijalle jatkotutkimuksiin, joihin saattaa kuulua EKG ja potilasta tulee hoitaa vain, jos hoidon odotettu hyöty

on selvästi suurempi kuin riskit (ks. kohta 4.3). Hoitavan lääkärin tulisi harkita EKG:n ottamista ennen hoidon aloittamista.

Lääkettä määräävien lääkäreiden on tarkoin noudatettava vaadittuja turvatoimenpiteitä.

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

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

Klotsapiinihoitoa saavaa potilasta tulee muistuttaa jokaisella käynnillä ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin välittömästi minkä tahansa infektion ilmaantuessa. Erityistä huomiota tulee kiinnittää flunssankaltaisiin oireisiin, kuten kuumeeseen tai kurkkukipuun ja muihin infektion merkkeihin, jotka voivat olla merkkejä neutropeniasta. Potilaille ja heitä hoitaville tulee kertoa, että verisoluarvot tulee tarkistaa välittömästi, jos mitään näistä 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 klotsapiinihoidon aloittamista hematologin on arvioitava nämä potilaat tarkkaan.

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

#### Valkosolujen ja absoluuttisen neutrofiilien määrän seuranta

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

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

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

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

Clozapine Accord -hoito on keskeytettävä heti valkosolujen määrän laskiessa alle  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) tai absoluuttisen neutrofiilien määrän laskiessa alle  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) klotsapiinihoidon

aikana. Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta on tällöin tehtävä päivittäin ja potilasta on seurattava tarkkaan flunssankaltaisten oireiden tai muiden infektiin viittaavien oireiden varalta. Veriarvojen tarkistamista suorittamalla kaksi määritystä kahtena peräkkäisenä päivänä suositetaan. Klotsapiinihoito tulee kuitenkin lopettaa ensimmäisen määrittelyn jälkeen.

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

**Taulukko 1**

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

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

#### Hoidon keskeyttäminen hematologisista syistä

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

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

#### Hoidon keskeyttäminen muista syistä

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

#### Muut varotoimet

##### Tämä valmiste sisältää laktoosia.

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

##### Eosinofilia

**Eosinofiliatapauksissa** klotsapiinihoidon lopettamista suositetaan, jos eosinofiilien määrä ylittää arvon  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ). Hoito voidaan aloittaa uudestaan vasta, kun eosinofiilien määrä on laskenut alle  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ).

#### Trombosytopenia

**Trombosytopeniatapauksissa** klotsapiinihoidon lopettamista suositetaan, jos trombosyyttien määrä laskee alle  $50\ 000/\text{mm}^3$  ( $50 \times 10^9/\text{l}$ ).

#### Sydän- ja verisuonitaudit

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

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

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

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

#### Sydäninfarkti

Markkinoilletulon jälkeen on lisäksi ilmoitettu esiintyneen **sydäninfarkteja**, jotka saattavat johtaa kuolemaan. Syy-yhteyden osoittaminen on ollut hankalaa valtaosassa tapauksista jo ennestään esiintyneistä sydänsairauksista ja mahdollisista muista syistä johtuen.

#### QT-ajan pidentyminen

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

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

#### Aivoverisuoniperäiset haittavaikutukset

Eräillä epätyypillisillä antipsykooteilla suoritetuissa, satunnaistetuissa ja lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin, että dementiaa sairastavien potilaiden riski **aivoverenkiertoon liittyville haittavaikutuksille** oli noin kolminkertainen. 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.

#### Tromboembolian riski



Koska klotsapiini saattaa aiheuttaa **tromboemboliaa**, potilaiden immobilisaatiota tulee välttää. Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla usein on hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä, on kaikki mahdolliset VTE-riskitekijät tunnistettava ennen klotsapiinihoidon aloittamista ja hoidon aikana, ja ryhdyttävä ennaltaehkäiseviin toimiin.

#### Kouristuskohtaukset

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

#### Antikolinergiset vaikutukset

Klotsapiinilla on antikolinergisiä vaikutuksia, ja se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia kaikkialla elimistössä. Tämän vuoksi **eturauhasen liikakasvusta** tai **ahdas kulmaglaukoomasta** kärsiviä potilaita on tarkkailtava huolellisesti. Ilmeisesti antikolinergisten ominaisuuksiensa vuoksi klotsapiiniin on liittynyt vaikeusasteeltaan vaihtelevaa **suoliston peristaltiikan huononemista** vaihdellen **ummetuksesta suoliobstruktion, ulosteen pakkautumiseen 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.

#### Kuume

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

#### Metaboliset muutokset

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

#### *Hyperglykemia*

Harvinaisissa tapauksissa klotsapiinihoidon aikana on esiintynyt glukoosin sietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista. Tämän mahdollisen yhteyden mekanismi ei ole vielä selvillä. Vaikeita 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 sai aikaan sietokyvyn heikkenemisen uudelleen. Potilaita, joiden on aikaisemmin diagnosoitu sairastavan diabetes mellitusta ja joille aloitetaan hoito epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee tarkkailla säännöllisesti veren sokeritasapainon heikentymisen varalta.

Potilailta, joilla on diabetes mellituksen riskitekijöitä (esim. ylipaino, suvussa esiintynyt diabetes) ja joille ollaan aloittamassa hoitoa epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee mitata paastoverensokeri hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana. Potilailta, joille kehittyy hyperglykemian oireita

hoidettaessa heitä epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee mitata paastoverensokeri. Joissain tapauksissa verensokeri on normalisoitunut, kun hoito epätyypillisillä antipsykooteilla on lopetettu; joillain potilailla on kuitenkin jouduttu jatkamaan diabeteslääkitystä, vaikka epäilty hyperglykemiaa aiheuttanut lääkehoito olisi keskeytetty. Klotsapiinihoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joilla hyperglykemian aktiivinen lääkehoito ei ole tuottanut tulosta.

#### *Dyslipidemia*

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

#### *Painon nousu*

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

#### Rebound-ilmiö, vieroitusoireet

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

#### Erityisryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

Potilaille, joilla on vakaa maksasairaus, voidaan antaa klotsapiinihoitoa, mutta maksan toimintakokeita on heillä seurattava säännöllisesti. Potilaille, joille klotsapiinihoidon aikana 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 ikerusta, tulee klotsapiinihoito lopettaa. Hoito voidaan aloittaa uudelleen (ks. ”Hoidon uudelleen aloittaminen” kohdassa 4.2) vasta, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat normalisoituneet. Näissä tapauksissa maksan toimintaa on seurattava huolella klotsapiinihoidon uudelleen aloittamisen jälkeen.

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

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

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

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

##### Lisääntynyt kuolleisuus dementiaa sairastavilla vanhuksilla

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

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

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

### Yhteiskäytön vasta-aiheet

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

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

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

#### Annostuksen muuttamiseen liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

Samanaikainen käyttö tunnettujen sytokromi P450-entsyymien induktorien kanssa voi pienentää klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja heikentää klotsapiinin tehoa. Lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan sytokromi P450-entsyymien aktiivisuutta ja joilla on ilmoitettu yhteisvaikutuksia klotsapiinin kanssa, ovat esim. karbamatsepiini (ei pidä käyttää yhdessä klotsapiinin kanssa sen mahdollisesti myelosuppressiivisen vaikutuksen johdosta), fenytoiini ja rifampisiini. Tunnetut

CYP1A2:n indusioijat, kuten omepratsoli, voivat laskea klotsapiiinitasoa. Klotsapiinin mahdollinen tehon aleneminen tulee ottaa huomioon yhteiskäytössä näiden lääkeaineiden kanssa.

### Muut

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

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

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

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

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

### **Taulukko 2:** Listaus klotsapiinin tavallisimmista lääkeaineinteraktioista

<b>Lääke</b>	<b>Yhteisvaikutukset</b>	<b>Huomautukset</b>
Luuytimen toimintaa heikentävät lääkeaineet (esim. karbamatsepiini, kloramfenikoli), sulfonamidit (esim. sulfametoksatsoli), pyratsolonianalgeetit (esim. fenylibutatsoni), penisillamiini, sytotoksiset aineet ja psykoosilääkkeiden pitkävaikutteiset depot-injektiot	Yhteisvaikutus lisää luuytimen toiminnan heikentymisen riskiä ja vakavuutta.	Klotsapiinia <b>ei tule käyttää</b> yhdessä muiden aineiden kanssa, joiden tiedetään mahdollisesti estävän luuytimen toimintaa (ks. kohta 4.3).
Bentsodiatsepiinit	Yhteiskäyttö saattaa lisätä verenkiertokollapsin riskiä, mikä saattaa johtaa sydämen ja/tai hengityksen pysähtymiseen.	Vaikka tapahtuma on harvinainen, tulee noudattaa varovaisuutta käytettäessä näitä aineita yhdessä. Raporttien perusteella hengityslama ja verenkiertokollapsi ilmaantuvat todennäköisemmin yhteiskäytön alussa tai kun klotsapiini lisätään vakiintuneeseen bentsodiatsepiinihoitoon.

Antikolinergit	Klotsapiini vahvistaa näiden aineiden tehoa antikolinergisen aktiivisuutensa vuoksi.	Seuraa, esiintyykö potilailla antikolinergisiä haittavaikutuksia esim. ummetusta etenkin, jos antikolinergejä käytetään voimistuneen syljenerityksen hoidossa.
Verenpainelääkkeet	Klotsapiini voi vahvistaa näiden aineiden hypotensiivisiä vaikutuksia, koska sillä on sympatomimeettistä aktiivisuutta antagonisoiva vaikutus.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos klotsapiinia käytetään yhdessä verenpainelääkkeiden kanssa. Potilaille tulee kertoa hypotension riskistä, erityisesti alun annostituksen aikana.
Alkoholi, MAO:n estäjät, keskushermostoa lamaavat aineet, mukaan lukien narkootit ja bentsodiatsepiinit	Lisääntyneet keskushermostovaikutukset. Käytettäessä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa lisääntynyt keskushermoston lamaus ja kognitiivisen ja motorisen suorituksen häiriintyminen.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos klotsapiinia käytetään yhdessä keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Potilaita tulee neuvoa mahdollisesta sedatiivisten vaikutusten lisääntymisestä ja varoittaa heitä ajamasta autolla tai käyttämästä koneita.
Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkeaineet (esim. varfariini ja digoksiini)	Klotsapiini saattaa aiheuttaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksien kasvua plasmassa syrjäyttämällä niitä plasman proteiineista.	Potilaita tulee seurata näiden lääkeaineiden haittavaikutusten havaitsemiseksi, ja proteiineihin sitoutuvan lääkeaineen annostusta tulee muuttaa, jos tarpeellista.
Fenytoiini	Fenytoiinin lisääminen klotsapiinilääkitykseen saattaa aiheuttaa klotsapiinin pitoisuuksien laskun plasmassa.	Jos fenytoiinia täytyy käyttää, potilasta tulee tarkkailla huolellisesti psykoottisten oireiden pahenemisen tai uusiutumisen varalta.
Litium	Yhteiskäyttö voi lisätä malignin neuroleptioireyhtymän kehittymisen riskiä.	Tarkkaile malignin neuroleptioireyhtymän merkkejä ja oireita.
CYP1A2-entsyymiä indusoivat lääkeaineet (esim. omepratsoli)	Yhteiskäyttö voi laskea klotsapiinitasoa.	Klotsapiinin tehon mahdollinen heikkeneminen on otettava huomioon.

CYP1A2-entsyymiä estävät lääkeaineet, esim. fluvoksamiini, kofeiini, siprofloksasiini, peratsiini tai hormoniehkäisyvalmisteet (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Yhteiskäyttö voi nostaa klotsapiinitasoa.	Haittavaikutukset voivat lisääntyä. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun yhteiskäyttö CYP1A2- tai CYP3A4-entsyymiä estävien lääkeaineiden kanssa lopetetaan, koska klotsapiinitasot saattavat laskea.  CYP2C19:n eston vaikutus saattaa olla vähäinen.
--	---	---

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Klotsapiinin häiritsevä vaikutusprofiili on suurimmaksi osaksi ennustettavissa sen farmakologisten ominaisuuksien perusteella. Tärkeä poikkeus on sen taipumus aiheuttaa agranulosytoosia (ks. kohta 4.4). Tämän riskin vuoksi valmisteen käyttö on rajoitettu hoitoresistenttiin skitsofreniaan <ja Parkinsonin taudinyhteydessä esiintyvään psykoosiin silloin, kun standardihoito ei tuota tulosta> <vain 25, 50 ja 100 mg tableteilla>. Veriarvojen seuranta on olennainen osa klotsapiinia saavien

potilaiden hoitoa ja lääkärin tulee olla tietoinen muista harvinaisista mutta vakavista haittavaikutuksista, jotka voidaan todeta varhaisvaiheessa vain tarkkailemalla ja haastattelemalla potilasta huolellisesti. Toimien tarkoitus on sairastavuuden ja kuolleisuuden estäminen.

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

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

#### Veri ja imukudos

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

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

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

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

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

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

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

#### Hermosto

Hyvin yleiset haittavaikutukset ovat uneliaisuus, sedaatio ja heitehuimaus.

Klotsapiini saattaa aiheuttaa EEG-muutoksia, mukaan luettuna piikki-hidasaalto-kompleksia. Se alentaa kouristuskynnystä annoksen suuruuden mukaan ja saattaa aiheuttaa myoklonisia nykäyksiä tai yleistyneitä kouristuksia. Nämä oireet ilmenevät todennäköisemmin silloin, kun annosta suurennetaan

nopeasti ja ovat todennäköisempiä epilepsiapotilailla. Näissä tapauksissa annosta on pienennettävä ja tarvittaessa on aloitettava hoito antikonvulsiveilla. Karbamatsepiinia on vältettävä, koska se saattaa heikentää luuytimen toimintaa. Muita antikonvulsiveja käytettäessä on farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuus syytä ottaa huomioon. Harvoissa tapauksissa klotsapiinihoitoa saavilla potilailla voi esiintyä deliriumia.

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

### Sydän

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

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

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

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

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

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

### Verisuonisto

Harvinaisia tromboemboliatapauksia on raportoitu.

### Hengityselimet

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

### Ruoansulatuselimistö

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

### Maksa ja sappi



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

#### Munuaiset

Clozapine Accord -hoidon yhteydessä on raportoitu yksittäisiä akuutteja interstiaalifriittitapauksia.

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaisena on raportoitu priapismia.

#### Yleisoireet

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

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

#### Haittavaikutustaulukko:

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

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

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

<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleinen	Leukopenia / valkosolujen määrän väheneminen / neutropenia, eosinofilia, leukosytoosi
Melko harvinainen	Agranulosytoosi
Harvinainen	Anemia
Hyvin harvinainen	Trombosytopenia, trombosytomia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon	Angioedeema*, leukosytoklastinen vaskuliitti*
<b>Umpieritys</b>	
Tuntematon	Pseudofeokromosytooma*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Painon nousu
Harvinainen	Diabetes mellitus, heikentynyt glukoositoleranssi
Hyvin harvinainen	Hyperosmolaarinen kooma, ketoasidoosi, vaikea hyperglykemia, hyperkolesterolemia, hypertriglyseridemia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Dysartria
Melko harvinainen	Dysfemia (änkytys)
Harvinainen	Agitaatio, levottomuus
<b>Hermosto</b>	

Hyvin yleinen	Uneliaisuus/sedaatio, heitehuimaus
Yleinen	Kouristuskohtaukset / kouristukset / myokloniset nykäykset, ekstrapyramidaaliset oireet, akatisia, vapina, jäykkyys, päänsärky
Melko harvinainen	Maligni neuroleptioireyhtymä
Harvinainen	Sekavuus, delirium
Hyvin harvinainen	Tardiivi dyskinesia, pakko-oireet ja -ajatukset
Tuntematon	Kolinerginen syndrooma (äkillisen hoidon keskeyttämisen seurauksena)*, muutokset EEG:ssä*, pleurotonus*
<b>Silmät</b>	
Yleinen	Näön sumeneminen
<b>Sydän</b>	
Hyvin yleinen	Takykardia
Yleinen	EKG-muutokset
Harvinainen	Verenkiertokollapsi, rytmihäiriöt, sydänlihastulehdus, sydänpussitulehdus / nesteen kertyminen sydänpussiin
Hyvin harvinainen	Kardiomyopatia, sydämenpysähdys
Tuntematon	Mahdollisesti kuolemaan johtava sydäninfarkti*, rintakipu/rasitusrintakipu (angina pectoris)*
<b>Verisuonisto</b>	
Yleinen	Pyörtyminen, posturaalinen hypotensio, hypertensio
Harvinainen	Tromboembolia
Tuntematon	Laskimotukokset
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Harvinainen	Nautitun ravinnon aspirointi, keuhkokuume ja alahengitysteiden infektio, jotka voivat olla fataaleja
Hyvin harvinainen	Hengityslama/hengityspysähdys
Tuntematon	Nenän tukkoisuus*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Ummetus, lisääntynyt syljeneritys
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, suun kuivuminen
Harvinainen	Dysfagia
Hyvin harvinainen	Suolitukos / paralyyttinen ileus / ulosteen pakkautuminen, korvasylkirauhasen laajentuma
Tuntematon	Ripuli*, epämiellyttävä tunne vatsassa / närästys / ruoansulatushäiriöt*, koliitti*
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleinen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Harvinainen	Haimatulehdus, hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus
Hyvin harvinainen	Fulminantti maksakuolio
Tuntematon	Rasvamaksa*, maksakuolio*, hepatotoksisuus*, maksafibroosi*, maksakirroosi*, henkeä uhkaaviin seuraamuksiin johtavat maksasairaudet, kuten maksavaurio (hepaattinen, kolestaattinen tai näiden yhdistelmä), maksan vajaatoiminta, joka voi johtaa kuolemaan, ja maksansiirto*
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot
Tuntematon	Pigmentaatiohäiriö*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	

Tuntematon	Lihashheikkous*, lihassupistukset*, lihaskipu*, systeeminen lupus erythematosus*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleinen	Virtsaumpi, virtsainkontinenssi
Hyvin harvinainen	Interstitiaalinefriitti
Tuntematon	Munuaisten vajaatoiminta*, yökastelu*
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>	
Tuntematon	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Hyvin harvinainen	Priapismi
Tuntematon	Retrogradinen ejakulaatio*
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Hyvänlaatuinen hypertermia, hikoilun/lämmönsäätelyn häiriöt, kuume, väsymys
Hyvin harvinainen	Äkillinen selittämätön kuolema
<b>Tutkimukset</b>	
Harvinainen	Kohonnut kreatiinikinaasi

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

#### Löydökset ja oireet

Uneliaisuus, letargia, arefleksia, kooma, sekavuus, hallusinaatiot, agitaatio, delirium, ekstrapyramidaaliset oireet, hyperrefleksia, kouristukset, syljen liikaeritys, mydriaasi, näön

hämärtyminen, lämmönsäätelyhäiriöt, hypotensio, kollapsi, takykardia, sydämen rytmihäiriöt, aspiraatiopneumonia, hengenahdistus, hengityslama tai hengityspysähdys.

#### Hoito

Klotsapiinille ei ole olemassa spesifistä vastaläkettä.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutustapa

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

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

Avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 319 hoitoresistentillä potilaalla hoidon keston ollessa 12 kuukautta, havaittiin kliinisesti oleellista parantumista 37 %:lla potilaista ensimmäisen hoitoviikon aikana ja näiden lisäksi 44 %:lla potilaista 12 kuukauden hoidon aikana. Parantuminen määriteltiin noin 20 %:n alenemisena lähtötilanteesta Brief Psychiatric Rating Scale -asteikon pisteissä. Lisäksi on kuvattu joidenkin kognitiivisten osa-alueiden toimintahäiriöiden korjaantumista.

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

Klotsapiinihoidon aiheuttamia potentiaalisia vakavia haittavaikutuksia ovat granulositytopenia ja agranulositytoosi, joista edellisen esiintymisinsidenssi on 3 % ja jälkimmäisen 0,7 %. Tämän riskin vuoksi klotsapiinin käyttö on rajoitettava potilaille, jotka ovat hoitoresistentejä 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 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio/metabolia

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

### Eliminaatio

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

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni K30  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti  
Talkki

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Tabletit on pakattu alumiini-PVC/PVdC-läpipainopakkauksiin.

Pakkaus koot:

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

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

200 mg: 100 tablettia läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämisen ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

MTnr:

25 mg: 32626

100 mg: 32627

200 mg: 32628

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

13.04.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.11.2018