

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clozapin HEXAL 25 mg tabletit
Clozapin HEXAL 100 mg tabletit

Clozapin HEXAL saattaa aiheuttaa agranulosytoosia. Sitä tulee käyttää ainoastaan potilailla:

- joilla on skitsofrenia eikä psykoosilääkkeillä ole saatu aikaan vastetta tai potilas ei siedä hoitoa, tai potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi ja mikäli muut hoidot eivät ole tehonneet (ks. kohta 4.1)
- joiden valkosolulöydös on hoidon alussa normaali (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
- joilta voidaan määrittää valkosoluarvot (WBC) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) seuraavasti: viikoittain ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana ja sen jälkeen vähintään neljän viikon välein hoidon loppuun saakka. Seuranta tulee jatkaa koko hoidon ajan ja neljä viikkoa Clozapin HEXAL -hoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkettä määräävien lääkärin on noudatettava annettuja turvallisuusohjeita tarkasti. Clozapin HEXAL -hoitoa saavaa potilasta on jokaisella käynnillä muistutettava ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin heti, jos ilmenee minkäänlaisia infektion oireita. Erityistä huomiota tulee kiinnittää flunssankaltaisiin oireisiin kuten kuumeeseen tai kurkkukipuun ja muihin infektiioon viittaaviin oireisiin, jotka voivat olla merkkejä neutropeniasta.

Clozapin HEXAL täytyy toimittaa tarkan lääkinnällisen valvonnan alaisuudessa ja virallisten suositusten mukaan.

Sydänlihastulehdus

Klotsapiiniin liittyy lisääntynyt (harvinaisissa tapauksissa fataalin) 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 sitkeää 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 myokardiittia tai kardiomyopatiaa epäillään, klotsapiinihoito pitää välittömästi lopettaa ja potilas ohjata kardiologille.

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Clozapin HEXAL 25 mg:
Yksi tabletti sisältää 25 mg klotsapiinia.
Clozapin HEXAL 100 mg:
Yksi tabletti sisältää 100 mg klotsapiinia.

Apuaineet:

Clozapin HEXAL 25 mg:

35.2 mg laktoosia yhdessä tabletissa

Clozapin HEXAL 100 mg:
140.8 mg laktoosia yhdessä tabletissa

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Clozapin HEXAL 25 mg:
Pyöreä, vaaleankeltainen tabletti, jossa jakouurre.
Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.
Kohopainatus: C 25

Clozapin HEXAL 100 mg:
Pyöreä, vaaleankeltainen tabletti, jossa ristijakouurre. Tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen osaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klotsapiinihoito on tarkoitettu hoitoresistenteille skitsofreniapotilaille ja skitsofreniapotilaille, joille muut psykoosilääkkeet, mukaan lukien atyyppiset psykoosilääkkeet, aiheuttavat vaikeita neurologisia haittavaikutuksia, joita ei voida hoitaa.

Hoitoresistenssillä tarkoitetaan epätydyttävää kliinistä hoitovastetta huolimatta ainakin kahden eri psykoosilääkkeen, joista toinen on ollut atyyppinen uuden polven antipsykootti, käytöstä riittävinä annoksina riittävän kauan.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus on sovitettava yksilöllisesti. Kullakin potilaalla tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Klotsapiinihoito 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 myös sellaisia lääkkeitä, joilla on klotsapiinin kanssa farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Näitä ovat esim. bentsodiatsepiinit tai selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (ks. kohta 4.5).

Seuraavia annoksia suositellaan:

Hoitoresistentit skitsofreniapotilaat

Hoidon aloittaminen

12,5 mg kerran tai kahdesti ensimmäisenä päivänä ja sen jälkeen 25 mg:n tabletti kerran tai kahdesti toisena päivänä. Mikäli siedettävyys on hyvä, annosta voidaan suurentaa vähitellen 25 - 50 mg:lla vuorokaudessa

siten, että annostaso 300 mg/vrk saavutetaan 2 - 3 viikossa. Tämän jälkeen vuorokausiannosta voidaan tarvittaessa edelleen suurentaa 50 - 100 mg:lla kaksi kertaa tai mieluiten kerran viikossa.

Käyttö iäkkäillä potilailla

Hoidon aloittamista erityisen pienellä annoksella (12,5 mg kerran ensimmäisenä päivänä) suositellaan. Annoksen suurentaminen tulee rajoittaa 25 mg:aan vuorokaudessa.

Käyttö lapsilla ja nuorilla

Klotsapiinin 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

Antipsykootin teho saavutetaan useimmilla potilailla annostasolla 200 - 450 mg/vrk useampiin annoksiin jaettuna. Vuorokausiannos voidaan jakaa epätasaisesti siten, että suurempi osuus otetaan nukkumaan mennessä. Ylläpitoannoksesta edempänä.

Enimmäisannos

Täyden terapeuttisen hyödyn saamiseksi jotkut potilaat saattavat tarvita suurempia annoksia. Näissä tapauksissa hyvin harkitut annoksen suurentamiset (jotka eivät saa ylittää 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 suositellaan 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 klotsapiinihoidon lopettamista suunnitellaan, suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä 1 - 2 viikon aikana. Mikäli hoito joudutaan lopettamaan äkillisesti, potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti vieroitusoireiden 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 kahdesti ensimmäisenä päivänä. Mikäli tämä annos on hyvin siedetty, voidaan annos titrata terapeuttiselle tasolle nopeammin kuin mitä on suositeltu aloitettaessa hoitoa ensimmäistä kertaa. Erityistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa aloitettaessa hoitoa uudelleen sellaisilla potilailla, joille aloitusannos on aiheuttanut hengitys- tai sydämenpysähdyksen (ks. kohta 4.4), mutta joiden annos on sen jälkeen voitu nostaa terapeuttiselle tasolle.

Lääkkeen vaihto muusta antipsykootista klotsapiiniin

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

Psykoottiset häiriöt Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla kun muu hoito on epäonnistunut

Aloitusannos on korkeintaan 12,5 mg/vrk ja se otetaan illalla. Tämän jälkeen annosta suurennetaan enintään kahdesti viikossa 12,5 mg kerrallaan. Näin 50 mg:n enimmäisannos saavutetaan vasta 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 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 psykoottiset oireet ovat olleet poissa vähintään kaksi viikkoa, voidaan parkinsonlääkitystä lisätä jos se on motorisen statuksen perusteella aiheellista. Jos tämä johtaa psykoottisten oireiden uusiutumiseen, voidaan klotsapiiniannosta suurentaa 12,5 mg viikossa maksimiannokseen 100 mg/vrk, otettuna kerralla tai kahteen annokseen jaettuna (ks. edellä).

Hoidon lopettaminen: Annoksen pienentämistä 12,5 mg kerrallaan vähintään viikon (mieluiten kahden viikon) pituisella ajanjaksolla suositellaan.

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin tabletin apuaineelle.
- Potilaalta ei voida ottaa säännöllisiä verinäytteitä.
- Aikaisempi toksinen tai idiosynkraattinen granulositytopenia/agranulosytoosi (paitsi aikaisemman kemoterapian aiheuttama granulositytopenia/agranulosytoosi).
- Aiempi klotsapiinihoidon aiheuttama agranulosytoosi.
- Heikentynyt luuytimen toiminta.
- Epilepsia, joka ei ole hallinnassa.
- Alkoholien 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.
- Klotsapiinihoitoa ei saa aloittaa samanaikaisesti sellaisten valmisteiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus aiheuttaa agranulosytoosia. Pitkävaikutteisten psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee välttää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klotsapiini voi aiheuttaa agranulosytoosia. Agranulosytoosin esiintymistiheys ja agranulosytoosin saaneiden kuolleisuus on vähentynyt huomattavasti sen jälkeen kun valkosoluarvojen ja neutrofiilien absoluuttisen määrän seuranta aloitettiin. Seuraavat varotoimenpiteet ovat tämän vuoksi pakollisia ja niistä tulee huolehtia virallisten suositusten mukaisesti.

Klotsapiinihoitoon liittyvien riskien vuoksi klotsapiinin 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 säännöllisesti viikoittain ensimmäisten 18 viikon ajan ja vähintään neljän viikon välein sen jälkeen. Seuranta tulee jatkaa koko hoidon ajan ja neljä viikkoa klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Ennen klotsapiinihoidon aloittamista potilaille on tehtävä verenkuvanmääritykset (ks. ”agranulosytoosi”) ja perusteellinen lääkärintutkimus, ja anamneesi tulee selvittää. Potilaat, joilla on todettu sydänsairaus tai lääkärintutkimuksissa huomataan poikkeava sydänlöydös, tulee ohjata erikoislääkärille jatkotutkimuksiin, joihin saattaa kuulua EKG. Potilasta tulee hoitaa vain, jos klotsapiinihoidon hyödyt ovat selvästi riskejä suuremmat (ks. kohta 4.3). Hoitavan lääkärin tulee harkita EKG:n ottamista ennen hoidon aloittamista. .

Lääkettä määrävän lääkärin on noudatettava vaadittuja turvatoimenpiteitä tarkasti.
--

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.

Klotsapiinihoito 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 klotsapiinihoito on keskeytetty joko valkosoluarvon tai absoluuttisen neutrofiilien määrän vähyys vuoksi, potilaalle ei saa antaa klotsapiinihoitoa uudestaan.

Klotsapiinihoitoa saavia potilaita 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 viitata neutropeniaan. Potilaille ja heidän hoitajilleen tulee kertoa, että verisoluarvot tulee tarkistaa välittömästi, jos mitään näistä oireista ilmenee. Lääkettä määrääviä henkilöitä kehoitetaan pitämään kirjaa potilaiden veriarvoista ja huolehtimaan siitä, ettei näille potilaille anneta vahingossa lääkettä uudestaan.

Potilaita, joilla on ollut jokin primaarinen luuytimen sairaus, voidaan hoitaa vain, jos hyöty katsotaan riskiä suuremmaksi. Ennen klotsapiinihoidon aloittamista hematologin on arvioitava nämä potilaat huolellisesti.

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

Valkosolujen ja absoluuttisen neutrofiilien määrän seuranta

Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta tulee tehdä 10 vuorokauden sisällä ennen klotsapiinihoidon aloittamista sen varmistamiseksi, että klotsapiinia 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 $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)). Klotsapiinihoidon aloittamisen jälkeen on valkosoluarvoja 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 klotsapiini on lopetettu kokonaan tai kunnes veriarvot ovat normalisoituneet (ks. pieni valkosolujen määrä ja/tai pieni absoluuttinen neutrofiilien määrä alla). Jokaisella vastaanottokäynnillä potilasta on muistutettava siitä, että hänen tulee ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin heti jos ilmenee minkäänlaisia infektion oireita, kuumetta, kurkkukipua tai muita flunssankaltaisia oireita. Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta tulee tehdä heti jos infektion oireita tai merkkejä ilmenee.

Pienet valkosolujen ja/tai neutrofiilien määrät

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 $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä tasolle $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$).

Klotsapiinihoito on keskeytettävä heti, jos valkosolujen määrä laskee alle $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) tai absoluuttisen neutrofiilien määrä laskee alle $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) klotsapiinihoidon aikana. Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta on tällöin tehtävä päivittäin, ja potilaita on seurattava huolellisesti flunssankaltaisten oireiden tai muiden infektiioon viittaavien oireiden varalta. Veriarvot on syytä tarkistaa tekemällä kaksi määrittystä kahtena peräkkäisenä päivänä. Klotsapiinihoito tulee kuitenkin lopettaa ensimmäisen määrittämisen jälkeen.

Klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen veriarvojen seuranta on tarpeen 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)	Klotsapiinihoitoa 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)	Klotsapiinihoitoa jatketaan ja verinäytteet otetaan kahdesti viikossa kunnes veriarvot stabiloituvat tai lähtevät nousuun.
< 3000 (< 3,0 x 10 ⁹)	< 1500 (< 1,5 x 10 ⁹)	Klotsapiinihoito on lopetettava heti ja verinäytteet otettava päivittäin kunnes veriarvot normalisoituvat. Potilasta on valvottava infektion varalta. Potilaalle ei saa antaa klotsapiinia uudelleen.

Jos klotsapiinihoito on lopetettu ja valkosolujen määrä laskee alle 2,0 x 10⁹/l ja/tai absoluuttinen neutrofiilien määrä alle 1,0 x 10⁹/l, tulee kokeneen hematologin ohjata hoitoa.

Hoidon lopettaminen hematologisista syistä

Potilaille, joiden klotsapiinihoito on jouduttu lopettamaan valkosolujen tai absoluuttisen neutrofiilien määrän vähenemisen vuoksi (ks. yllä), ei saa uudestaan aloittaa klotsapiinihoitoa.

Klotsapiinia määräävien lääkäreiden on pidettävä kirjaa jokaisen potilaan veriarvoista ja varmistettava, että näitä potilaita ei vahingossa altisteta uudelleen klotsapiinille.

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 esiinny, voidaan vähintään 4 viikon välein tapahtuva seuranta aloittaa uudelleen. Jos klotsapiinihoito on keskeytetty 4 viikoksi tai yli, vaaditaan viikoittaista verenkuvan seuranta seuraavien 18 hoitoviikon ajan, ja annos on titrattava uudelleen (ks. kohta 4.2).

Muut varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasientsyymin puutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, eivät saa käyttää tätä lääkettä.

Eosinofiliatapauksissa klotsapiinihoidon lopettamista suositellaan, jos eosinofiilien määrä ylittää arvon 3000/mm³ (3,0 x 10⁹/l). Hoito voidaan aloittaa uudelleen vasta kun eosinofiilien määrä on laskenut alle 1000/mm³ (1,0 x 10⁹/l).

Trombosytopeniatapauksissa klotsapiinihoidon lopettamista suositellaan, jos trombosyyttien määrä laskee alle 50000/mm³ (50 x 10⁹/l).

Ortostaattista hypotensiota, johon voi liittyä pyörtymistä, 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 liian nopeasti hoidon aloitusvaiheessa. 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 (mutta ei ainoastaan) kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Joissakin tapauksissa sydänlihastulehdus on johtanut kuolemaan. Myös **sydänpussintulehdusta/nestettä sydänpussissa** ja **kardiomyopatiaa** on ilmoitettu klotsapiinihoidon yhteydessä. Näissäkin ilmoituksissa on mukana kuolemantapauksia. Sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa tulee epäillä, jos potilaalla on sitkeää takykardiaa levossa etenkin ensimmäisten kahden hoitokuukauden aikana ja/tai palpitaatiota, rytmihäiriöitä,

rintakipua tai 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 ja potilas ohjata kardiologille, jos epäillään sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa.

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

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.

Potilaille, joilla on stabiili maksasairaus, voidaan antaa klotsapiinihoitoa, mutta heille on tehtävä maksan toimintakokeet säännöllisesti. Potilaille, joille klotsapiinihoidon aikana kehittyi **maksan vajaatoimintaan** viittaavia oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua ja/tai ruokahaluttomuutta, tulee tehdä maksan toimintakokeet. Jos arvojen nousu on kliinisesti merkittävä (yli 3 kertaa normaaliarvon yläraja) tai jos ilmenee keltaisuutta, tulee klotsapiinihoito 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 huolellisesti klotsapiinin uudelleen aloittamisen jälkeen.

Klotsapiinilla on antikolinergisiä vaikutuksia, ja se saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia kaikkialla elimistössä. Tämän vuoksi potilaita, joilla on **eturauhasen liikakasvua** tai **ahdaskulmaglaukooma**, 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.

Klotsapiinihoidon 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 lisääntyminen tai väheneminen. Kuumeiset potilaat tulee tutkia huolellisesti taustalla olevan infektion tai agranulosytoosin kehittymisen poissulkemiseksi. Jos kuume on korkea, **pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä** on otettava huomioon.

Harvinaisissa tapauksissa klotsapiinihoidon aikana on esiintynyt glukoosinsietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista. Tämän mahdollisen yhteyden mekanismi ei ole vielä selvillä. Vaikeaa hyperglykemiaa ja ketoasidoosia tai hyperosmolaarista koomaa on ilmoitettu erittäin harvoin potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut hyperglykemiaa, ja jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Tapauksissa, joissa seurantatietoja on käytettävissä, glukoosinsietokyky 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 Clozapine saattaa aiheuttaa **tromboemboliaa**, potilaiden immobilisaatiota tulee välttää.

Psykoosilääkkeiden yhteydessä on raportoitu laskimotromboemboliatapauksia (VTE). Koska psykoosilääkkeitä saavilla potilailla voi esiintyä hankinnaisia laskimotromboembolian riskitekijöitä, kaikki mahdolliset laskimotromboembolian riskitekijät on selvitettävä ennen klotsapiinihoidon aloittamista ja sen aikana ja ehkäisytoimiin ryhdyttävä.

Akutteja vieroitusoireita on raportoitu klotsapiinin äkillisen lopettamisen jälkeen, joten hoidon lopettamista asteittain suositellaan. Mikäli hoito joudutaan lopettamaan äkillisesti (esim. leukopenian takia), potilaan tilaa tulee seurata huolellisesti psykoottisten oireiden uudelleen ilmaantumisen varalta sekä kolinergiseen rebound-vaikutukseen 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 iäkkäillä potilailla

Iäkkäiden potilaiden hoito suositellaan aloitettavaksi pienellä annoksella (ks. kohta 4.2).

Klotsapiinihoito 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 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. Klotsapiinia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäytön vasta-aiheet

Sellaisia valmisteita, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus heikentää luuytimen toimintaa, ei saa käyttää samanaikaisesti klotsapiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Pitkävaikutteisia depotmuotoisia psykoosilääkkeitä (joilla on myelosuppressiivisia vaikutuksia) ei tule käyttää samanaikaisesti klotsapiinin kanssa, koska niitä ei voida poistaa elimistöstä nopeasti tarpeen vaatiessa, esim. neutropenian yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Alkoholia ei tule käyttää samanaikaisesti klotsapiinin kanssa sedaatiovaikutuksen voimistumisen vuoksi.

Annostuksen muuttamiseen liittyvät varotoimet

Klotsapiini saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten narkoottisten aineiden, antihistamiinien ja bentsodiatsepiinien, keskushermostovaikutuksia. Erityistä varovaisuutta on syytä noudattaa aloitettaessa klotsapiinihoitoa potilaille, jotka saavat bentsodiatsepiineja tai joitain muita psykotrooppisia valmisteita. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada verenkiertokollapsi, joka voi harvinaisissa tapauksissa olla syvä ja johtaa mahdollisesti 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 valmisteita, joiden tiedetään estävän joidenkin sytokromi P450-isoentsyymien aktiivisuutta, ja klotsapiinin annosta voi olla tarpeen pienentää haittavaikutusten ehkäisemiseksi. Tämä on tärkeämpää CYP1A2-estäjien, kuten kofeiinin (ks. alla) ja selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän fluvoksamiinin kohdalla. Jotkut selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten fluoksetiini, paroksetiini ja vähemmässä määrin sertraliini, ovat CYP2D6-estäjiä, minkä johdosta merkittävät farmakokineettiset yhteisvaikutukset klotsapiinin kanssa ovat vähemmän todennäköisiä. Vastaavasti farmakokineettiset yhteisvaikutukset CYP3A4-estäjien kuten atsoliantimykoottien, simetidiinin, erytromysiinin ja proteaasineistäjien kanssa ovat epätodennäköisiä, joskin joitakin tapauksia on ilmoitettu. Klotsapiinin annostusta voidaan joutua muuttamaan silloin, kun kofeiinipitoisten juomien kulutus muuttuu, koska kofeiini suurentaa klotsapiinin pitoisuutta plasmassa. Pitoisuus pieneni lähes 50 % viiden päivän kofeiinittoman jakson aikana. Jos tupakointi lopetetaan äkillisesti, klotsapiinin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua ja johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

Sitalopraamin ja klotsapiinin yhteisvaikutuksesta on raportoitu, ja yhteisvaikutus saattaa lisätä klotsapiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Tämän yhteisvaikutuksen luonnetta ei ole täysin selvitetty.

Samanaikainen käyttö tunnettujen sytokromi P450 -entsyymien induktorien kanssa voi pienentää klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja heikentää klotsapiinin tehoa. Valmisteita, joiden tiedetään indusoivan sytokromi P450-entsyymien aktiviteettia ja joilla on ilmoitettu yhteisvaikutuksia klotsapiinin kanssa, ovat esim. karbamatsepiini (ei tule käyttää yhdessä klotsapiinin kanssa mahdollisen myelosuppressiivisen vaikutuksen vuoksi), fenytoiini ja rifampisiini. Tunnetut CYP1A2-induktorit, kuten omepratsoli, voivat aiheuttaa klotsapiinitasojen laskua. On huomioitava, että klotsapiinin teho voi heikentyä, jos sitä käytetään samanaikaisesti näiden valmisteiden 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 annettiin samanaikaisesti valproiinihapon kanssa. Nämä vaikutukset johtuvat mahdollisesti farmakodynaamisesta yhteisvaikutuksesta, jonka mekanismia ei ole selvitetty.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka saavat samanaikaisesti sytokromi P450-isotsyymejä estäviä tai indusoivia valmisteita. Trisyklisillä masennuslääkkeillä, fentiatsiinilla ja tyypin I_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 klotsapiiniayhdessä tunnetusti QTc-aikaa pidentävien tai elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa.

Taulukossa 1 on esitetty klotsapiinin tärkeimmiksi arvioidut lääkeinteraktiot. Taulukko ei ole kaikenkattava.

Taulukko 2: Tavallisimmat klotsapiinin lääkeinteraktiot

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/tai vakavuutta.	Klotsapiinia ei saa 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, varovaisuutta tulee noudattaa näiden valmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Ilmoitusten perusteella hengityslama ja -kollapsi ilmaantuvat todennäköisemmin yhteiskäytön alussa tai kun klotsapiini lisätään vakiintuneeseen bentsodiatsepiinihoitoon.
Antikolinergit	Klotsapiini voimistaa näiden lääkeaineiden tehoa antikolinergisen aktiivisuutensa vuoksi.	Potilaita tulee seurata antikolinergisten haittavaikutusten, esim. ummetuksen varalta etenkin, jos antikolinergejä käytetään voimistuneen syljenerityksen hoidossa.

Verenpainelääkkeet	Klotsapiini voi voimistaa näiden lääkeaineiden hypotensiivisiä vaikutuksia, koska sillä on antagonistinen vaikutus sympatomimeettiseen aktiivisuuteen.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos klotsapiinia käytetään yhdessä verenpainelääkkeiden kanssa. Potilaille tulee kertoa hypotension riskistä erityisesti alun annostitruuksen aikana.
Alkoholi, MAO-estäjät, keskushermostoa lamaavat aineet, mukaan lukien narkoottiset aineet ja bentsodiatsepiinit	Lisääntyneet keskushermostovaikutukset. Käytettäessä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa lisääntynyt keskushermoston lamaus ja kognitiivisen ja motorisen suorituskyvyn heikkeneminen.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos klotsapiinia käytetään yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Potilaille tulee kertoa sedatiivisten vaikutusten lisääntymismahdollisuudesta ja heitä tulee varoittaa ajamasta autolla tai käyttämästä koneita.
Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat aineet (esim. varfariini ja digoksiini)	Klotsapiini saattaa suurentaa näiden valmisteiden pitoisuuksia plasmassa syrjäyttämällä niitä plasman proteiineista.	Potilaita tulee seurata mahdollisten haittavaikutusten havaitsemiseksi ja proteiineihin sitoutuvan valmisteiden annostusta tulee muuttaa tarpeen mukaan.
Fenytoiini	Fenytoiinin lisääminen klotsapiinihoitoon saattaa aiheuttaa klotsapiinin pitoisuuksien pienenemisen plasmassa.	Jos fenytoiinia täytyy käyttää, potilasta tulee tarkkailla huolellisesti psykoottisten oireiden pahenemisen tai uusiutumisen varalta.
Litium	Yhteiskäyttö saattaa lisätä pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän kehittymisen riskiä.	Potilaita on tarkkailtava pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta.
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,

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauden aikaisesta altistuksesta klotsapiinille on vain vähän kliinistä tietoa. Eläintutkimuksissa ei ole saatu todisteita suorasta tai epäsuorasta haitallisesta vaikutuksesta raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Lääkkeen määräämisessä raskaana oleville naisille tulee noudattaa varovaisuutta.

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

Imetys

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

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Normaalit kuukautiset voivat palautua siirryttäessä toisesta psykoosilääkkeestä klotsapiiniin. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on huolehdittava asianmukaisesta ehkäisystä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klotsapiinin sedatiivisen ja kouristuskyynystä alentavan vaikutuksen takia klotsapiinia saavan potilaan on 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, mutta 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 ehkäiseminen.

Veri ja imukudos

Granulosytopenian ja agranulosytoosin kehittyminen on klotsapiinihoidolle ominainen riski. Vaikka agranulosytoosi korjaantuu yleensä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, se saattaa johtaa sepsikseen ja kuolemaan. Koska hoito on lopetettava heti hengenvaarallisen agranulosytoosin kehittymisen välttämiseksi, valkosoluarvojen tarkkaileminen on pakollista (ks. kohta 4.4). Seuraavassa taulukossa 2 nähdään yhteenveto agranulosytoosin arvioidusta esiintyvyydestä klotsapiinihoidon eri jaksoilla.

Taulukko 3: Agranulosytoosin arvioitu esiintyvyys¹

Hoitojakso	Agranulosytoosin esiintyvyys / 100 000 potilas-hoitoviikkoa ² seurannassa
viikot 0–18	32,0
viikot 19–52	2,3
viikot 53+	1,8

¹ Iso-Britannian ”Clozaril-potilaiden elinaikaisen valvontajärjestelmän” (UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry) pohjalta rekisteritiedot vuosilta 1989–2001.

² Potilas-hoitoaika on niiden ajanjaksojen summa, jolloin rekisterissä olevat potilaat olivat altistuneet klotsapiinille ennen agranulosoitusta. 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 agranulosoituksen ilmenemistä.

Agranulosoituksen kumulatiivinen esiintyvyys Iso-Britannian ”Clozaril-potilaiden elinikäinen valvontajärjestelmä” (*UK Clozaril Patient Monitoring Service lifetime registry*) -rekisterissä (0 – 11,6 vuotta vuosina 1989 – 2001) on 0,78 %. Suurin osa tapauksista (noin 70 %) esiintyy ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Glukoosin sietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista on ilmoitettu harvoin klotsapiinihoidon aikana. Hyvin harvinaisena on klotsapiinihoidon aikana ilmoitettu vaikeaa hyperglykemiaa, joka on joskus johtanut ketoasidoosiin/hyperosmolaariseen koomaan potilailla, joilla ei aiemmin ole ollut hyperglykemiaa. Glukoosipitoisuudet normalisoituivat 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 tiedetä olevan riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Hermosto

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, sedaatio ja huimaus.

Klotsapiini saattaa aiheuttaa EEG-muutoksia, mukaan luettuna piikki-hidasaaltokompleksia. 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 hyvin 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 pyörtymistä, saattaa esiintyä erityisesti hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Hypotension esiintyvyys ja vaikeusaste riippuu annostitruuksen nopeudesta ja suuruudesta. Klotsapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu voimakkaan hypotension seurauksena verenkiertokollapsia, erityisesti aggressiivisen annostitruuksen yhteydessä, ja siihen saattoi liittyä vakavina seurauksina sydämen tai hengityksen pysähdys.

Pienellä osalla klotsapiinihoitoa saaneista potilaista esiintyi samanlaisia EKG-muutoksia kuin muidenkin antipsykoottien yhteydessä havaitut, kuten ST-segmentin laskua ja T-aallon madaltumista tai inversiota, jotka normalisoituvat klotsapiinihoidon keskeyttämisen jälkeen. Näiden muutosten kliininen merkitys on epäselvä. Tällaisia poikkeavuuksia on havaittu sydänlihastulehduksen yhteydessä, joka 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 ilmaantui yleensä myöhemmin hoidon aikana.

Eosinofiliaa on raportoitu esiintyneen yhdessä myokardiittien (noin 14 %:ssa tapauksista) ja perikardiittien/perikardiaalisten effuusioiden kanssa. Ei kuitenkaan tiedetä, onko eosinofilia luotettava sydäntulehduksen ennustaja.

Sydänlihastulehduksen tai kardiomyopatian merkkejä ja oireita ovat sitkeä takykardia levossa, palpitaatiot, rytmihäiriöt, rintakipu ja muut sydämen vajaatoiminnan merkit ja oireet (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktin 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 klotsapiinihoitoa saavilla potilailla.

Verisuonisto

Harvinaisia tromboemboliatapauksia on raportoitu.

Hengityselimet

Erittäin harvoin on esiintynyt hengityslamaa tai -pysähdystä, johon on voinut liittyä verenkiertokollapsi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ruoansulatuselimistö

Ruoansulatuselimistön hypomoliteettia ja siihen liittyviä haittavaikutuksia voi esiintyä (ks. taulukko 4). Ummetus ja voimistunut syljeneritys ovat hyvin yleisiä ja pahoinvointi ja oksentelu yleisiä haittavaikutuksia. Hyvin harvoin voi esiintyä ileusta (ks. kohta 4.4). Dysfagiaa voi esiintyä harvoin klotsapiinihoidon yhteydessä. Aspiratiota 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 ja virtsatiet

Klotsapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu yksittäisiä akuutteja interstitiaalinefriittitapauksia.

Sukupuolielimet ja rinnat

Priapismia on raportoitu hyvin harvoin.

Yleisoireet

Pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää (NMS) on ilmoitettu potilailla, jotka saavat klotsapiinihoitoa yksin tai yhdessä litiumin tai muun keskushermostoon vaikuttavan aineen kanssa.

Akuutteja vieroitusoireita on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa (taulukko 3) 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 ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), ei tiedetyt (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Veri ja imukudos	
Yleinen	Leukopenia/valkosolujen määrän väheneminen/neutropenia, eosinofilia, leukosytoosi
Melko harvinainen	Agranulosytoosi
Harvinainen	Anemia
Hyvin harvinainen	Trombosytopenia, trombosytomia

Harvinainen Hyvin harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen	Painonnousu Heikentynyt glukoositoleranssi, diabetes mellitus Ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma, vakava hyperglykemia, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia
Psyykkiset häiriöt Yleinen Melko yleinen Harvinainen	Dysartria Dysfemia (änkytys) Levottomuus, agitaatio
Hermosto Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen	Uneliaisuus/sedaatio, huimaus Näön hämärtyminen, päänsärky, vapina, jäykkyys, akatisia, ekstrapyramidaaliset oireet, kouristuskohtaukset/kouristukset/myokloniset nykäykset Sekavuus, delirium Tardiivi dyskinesia, pakko-oireeneuroosin oireet
Sydän Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen	Takykardia EKG-muutokset Verenkiertokollapsi, rytmihäiriöt, myokardiitti, sydänpussitulehdus, nesteen kertyminen sydänpussiin Kardiomyopatia, sydämenpysähdys
Verisuonisto Yleinen Harvinainen Tuntematon	Hypertensio, posturaalinen hypotensio, synkopee Tromboembolia Laskimotromboembolia (mukaan lukien keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Harvinainen Hyvin harvinainen	Aspiraatio, nesteen kertyminen keuhkopussiin, keuhkokuume ja alahengitysteiden infektio, jotka voivat olla fataaleja. Hengityslama/hengityspysähdys
Ruansulatuselimistö Hyvin yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon	Ummetus, lisääntynyt syljeneritys Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, suun kuivuminen Dysfagia Korvasylkirauhasen laajentuma, suolitukos/paralyttinen ileus/ulosteen pakkautuminen Ripuli, iskeeminen koliitti, (toksinen) megakoolon, suolistoinfarkti
Maksa ja sappi Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen Maksatulehdus, kolestaattinen keltaisuus, haimatulehdus Fulminantti maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin harvinainen	Ihoreaktiot

Harvinainen	
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen Hyvin harvinainen	Virtsainkontinenssi, virtsaumpi Interstitiaalinefriitti
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat Yleisyys tuntematon	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat Hyvin harvinainen	Priapismi
Yleisoireet Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Väsytys, kuume, hyvänlaatuinen hypertermia, hikoilun/lämmönsäätelyn häiriöt Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä Äkillinen selittämätön kuolema
Tutkimukset Harvinainen	Kohonnut CPK (kreatiinifosfokinaasi)

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

Tahallisisissa tai tahattomissa klotsapiinimyrkytyksissä kuolleisuus on saatujen tietojen mukaan noin 12 %. 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.

Merkit 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 tulee välttää hypotonian hoidossa adrenaliinin käänteisreaktion mahdollisuuden vuoksi.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AH02

Klotsapiinin on osoitettu olevan antipsykoottinen aine, joka eroaa klassisista psykoosilääkkeistä.

Farmakologisissa kokeissa klotsapiini ei aiheuta katalepsiaa eikä estä apomorfiinin tai amfetamiinin aiheuttamaa stereotyyppistä käyttäytymistä. Se salpaa suurella affiniteetilla dopamiinin D₄-reseptoreita mutta 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 klotsapiini aiheuttaa nopean ja huomattavan sedaation sekä vaikuttaa antipsykoottisesti muulle lääkehoidolle resistenteillä 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, 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.

Perinteisiin psykoosilääkkeisiin verrattuna klotsapiini aiheuttaa vähemmän merkittäviä ekstrapyramidaalisia oireita, kuten akuuttia dystoniaa, parkinsonityyppisiä häirtävaikutuksia ja akatisiaa. Toisin kuin perinteiset psykoosilääkkeet, klotsapiini suurentaa prolaktiinitasoa vain vähän tai ei lainkaan. Näin ollen välttyään sellaisilta häirtävaikutuksilta kuin gynekomastia, amenorrea, galaktorrea ja impotenssi.

Klotsapiinihoidon aiheuttamia mahdollisesti vakavia häirtävaikutuksia 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 Farmakokinetiikka

Peroraalisesti annetusta klotsapiinista imeytyy 90–95 %. Imeytymisen nopeus tai määrä eivät ole ruuasta riippuvaisia.

Klotsapiinilla on kohtalainen ensikierron metabolia, jonka johdosta absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 50–60 %. Vakaassa tilassa, kun klotsapiinia annetaan kahdesti vuorokaudessa, suurimmat pitoisuudet veressä saavutetaan 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. Sen eliminaatio on kaksivaiheinen ja keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika on 12 tuntia (vaihteluväli: 6–26 tuntia). Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen 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.

Klotsapiini 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 lääkettä. 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 häirtää ihmiselle ole (lisääntymistoksisuus, ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Piidioksidi, vedetön kolloidinen

Natriumlauryylisulfaatti

Povidoni (K 25)

Selluloosa, mikrokiteinen

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainoliuskat (PP/Al): 4 vuotta

Läpipainoliuskat (PVC/Al): 3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainoliuskat (PVC/Al tai PP/Al)

Clozapin HEXAL 25 mg

Pakkauskoot: 20, 28, 30, 40, 50, 84, 98, 100, 10 x 50 ja 100 x 50 tablettia

Clozapin HEXAL 100 mg

Pakkauskoot: 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100, 10 x 50 ja 100 x 50 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL A/S

Kanalholmen 8-12

DK-2650 Hvidovre

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25 mg: 19181

100 mg: 19182

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2004/

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2011