

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Froidir 100 mg tabletti

**Klotsapiini saattaa aiheuttaa agranulosytoosia. Sitä tulisi käyttää ainoastaan potilaille:**

- joilla on skitsofrenia ja joille psykoosilääkityksellä ei saada vastetta tai jotka eivät siedä hoitoa; tai potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi silloin, kun muut hoidot ovat epäonnistuneet (ks. kohta 4.1)
- potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa normaali valkosolulöydös (valkosolut  $\geq 3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja neutrofiilien absoluuttinen määrä  $\geq 2\,000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) 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.

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

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

### Sydänlihastulehdus

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

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

Jos sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa epäillään, klotsapiinihoito tulee lopettaa heti ja potilas ohjata välittömästi kardiologille.

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg klotsapiinia.

Apuaine: 100 mg:n tabletti sisältää myös laktoosimonohydraattia 50,0 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Keltainen, pyöreä, litteä, ristijakourteellinen tabletti, halkaisija 9 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

Klotsapiini 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 on sovittava yksilöllisesti. Kullekin potilaalle tulee käyttää pienintä tehokasta annosta.

Klotsapiinihoito tulee aloittaa vain, jos potilaan valkosoluarvo  $\geq 3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 2\,000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) ovat standardoidulla normaalialueella.

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

Seuraavia annostuksia suositetaan:

#### Hoitoresistentit skitsofreniapotilaat

##### *Aloitussannos*

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

##### *Käyttö vanhuksille*

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

##### *Käyttö lapsille ja nuorille*

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

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

### Enimmäisannos

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

### Ylläpitoannos

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

### Hoidon lopettaminen

Mikäli 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 aloitettaessa hoitoa ensimmäistä kertaa. Äärimmäistä varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa aloitettaessa hoitoa uudelleen sellaisella potilaalla, jolle aloitusannos on aiheuttanut hengitys- tai sydämenpysähdyksen (ks. kohta 4.4), mutta jonka annos on sen jälkeen voitu nostaa terapeuttiselle tasolle.

### Vaihto aikaisemmasta psykoosilääkehoidosta klotsapiinihoitoon

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.

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

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

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

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

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

Kun psykoottisia oireita ei ole ollut vähintään kahteen viikkoon, voidaan parkinsonlääkitystä lisätä, jos se on motorisen statuksen perusteella aiheellista. Jos tämä johtaa psykoottisten oireiden uusiutumiseen,

voidaan klotsapiiniannosta suurentaa 12,5 mg:n lisäyksin viikossa maksimiannoksen ollessa 100 mg/vrk, otettuna kerralla tai kahteen annokseen jaettuna (ks. edellä).

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

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

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Potilaalta ei voida ottaa säännöllisiä verinäytteitä.
- Aikaisempi toksinen tai idiosynkraattinen granulositytopenia/agranulosytoosi (paitsi aikaisemman kemoterapian aiheuttama granulositytopenia/agranulosytoosi).
- Aikaisempi klotsapiinihoidon aiheuttama agranulosytoosi.
- Häiriintynyt 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 lääkeaineiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus aiheuttaa agranulosytoosia. Pitkävaikutteisten psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä tulisi välttää.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

- joilla valkosoluarvot ovat aluksi normaalit (valkosolut  $\geq 3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 2\,000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ), ja
- joilla valkosolut ja absoluuttinen neutrofiilien määrä voidaan määrittää viikoittain säännöllisesti ensimmäisten 18 viikon ajan ja vähintään neljän viikon välein sen jälkeen. Seurannan tulee jatkua koko hoidon ajan ja neljä viikkoa klotsapiinihoidon lopettamisen jälkeen.

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

Lääkettä määräävän lääkärin on tarkoin noudatettava vaadittuja turvatoimenpiteitä.

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

määrittämisen väli on.

Klotsapiini on lopetettava heti, jos valkosoluarvo on alle  $3\,000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä alle  $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) milloin tahansa klotsapiinihoidon aikana. Jos klotsapiinihoito on keskeytetty joko matalan valkosoluarvon tai absoluuttisen neutrofiilien määrän vähyden 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 ainoastaan hematologin suostumuksella.

#### Valkosolujen ja absoluuttisen neutrofiilien määrän seuranta

Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta tulee tehdä 10 vuorokauden sisällä ennen klotsapiinihoidon aloittamista sen varmistamiseksi, että klotsapiinihoitoa annetaan ainoastaan potilaille, joiden valkosolujen määrä ja absoluuttinen neutrofiilien määrä on normaali (valkosolujen määrä  $\geq 3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä  $\geq 2\,000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )). Klotsapiinihoidon aloittamisen jälkeen on valkosolujen määrää ja absoluuttista neutrofiilien määrää kontrolloitava viikoittain ensimmäisten 18 viikon ajan ja vähintään neljän viikon välein sen jälkeen.

Seurantaa on jatkettava koko hoidon ajan ja 4 viikkoa sen jälkeen, kun klotsapiini on lopetettu kokonaan, tai kunnes veriarvot ovat normalisoituneet (ks. alla "Pieni valkosolujen määrä ja/tai pieni 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  $3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ )– $3\,000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä tasolle  $2\,000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )– $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ), on veriarvot määritettävä vähintään kahdesti viikossa, kunnes potilaan valkosoluarvot stabiloituvat vähintään tasolle  $3\,000$ – $3\,500/\text{mm}^3$  ( $3,0$ – $3,5 \times 10^9/l$ ) tai korkeammalle ja absoluuttinen neutrofiilien määrä tasolle  $1\,500$ – $2\,000/\text{mm}^3$  ( $1,5$ – $2,0 \times 10^9/l$ ) tai korkeammalle.

Klotsapiinihoito on keskeytettävä heti valkosolujen määrän laskiessa alle  $3\,000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) tai absoluuttisen neutrofiilien määrän laskiessa alle  $1\,500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) klotsapiinihoidon aikana. Valkosolujen laskenta ja erittelylaskenta on tällöin tehtävä päivittäin, ja potilasta on seurattava tarkkaan flunssankaltaisten oireiden ja muiden infektioon viittaavien oireiden varalta. Veriarvojen tarkistamista suorittamalla kaksi määrittystä kahtena peräkkäisenä päivänä suositetaan. Klotsapiinihoito tulee kuitenkin lopettaa ensimmäisen määrittämisen jälkeen.

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

**Taulukko 1.**

| Veriarvot  |  | Toimintaohjeet   |
|--|--|--|
| Valkosolumäärä/mm <sup>3</sup><br>(/l)                         | Absoluuttinen neutrofiilien määrä/mm <sup>3</sup> (/l)         |  |
| ≥ 3 500 (≥ 3,5 x 10 <sup>9</sup> )                             | ≥ 2 000 (≥ 2,0 x 10 <sup>9</sup> )                             | Klotsapiinihoitoa jatketaan.   |
| 3 000–3 500<br>(3,0 x 10 <sup>9</sup> –3,5 x 10 <sup>9</sup> ) | 1 500–2 000<br>(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.  |
| < 3 000 (< 3,0 x 10 <sup>9</sup> )                             | < 1 500 (< 1,5 x 10 <sup>9</sup> )                             | Klotsapiinihoito on lopetettava heti ja verinäytteet otettava päivittäin, kunnes veriarvot normalisoituvat. Potilasta on tarkkailtava infektion varalta. Älä aloita lääkettä potilaalle uudestaan. |

**Jos klotsapiinihoito on lopetettu ja joko valkosolujen määrä laskee alle 2 000/ mm<sup>3</sup> (2,0 x 10<sup>9</sup>/l) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä alle 1 000/ mm<sup>3</sup> (1,0 x 10<sup>9</sup>/l), tulee kokeneen hematologin ohjata hoitoa.**

#### Hoidon keskeyttäminen hematologisista syistä

Potilaille, joiden klotsapiinihoito on lopetettu valkosolujen määrän tai absoluuttisen neutrofiilien määrän vähenemisen takia (ks. yllä), klotsapiinia ei saa aloittaa uudelleen.

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

#### Hoidon keskeyttäminen muista syistä

Potilaille, joita on hoidettu 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 veren kuvan seuranta seuraavan 18 hoitoviikon ajan, ja annos on titrattava uudelleen (ks. kohta 4.2).

#### Muut varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imetymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

**Eosinofiliatapauksissa** klotsapiinihoidon lopettamista suositetaan, jos eosinofiilien määrä ylittää arvon 3 000/mm<sup>3</sup> (3,0 x 10<sup>9</sup>/l). Hoito voidaan aloittaa uudestaan vasta, kun eosinofiilien määrä on laskenut alle 1 000/mm<sup>3</sup> (1,0 x 10<sup>9</sup>/l).

**Trombosytopeniatapauksissa** klotsapiinihoidon lopettamista suositetaan, jos trombosyyttien määrä laskee alle 50 000/mm<sup>3</sup> (50 x 10<sup>9</sup>/l).

**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 **sydänpussintulehdusta/nestettä sydänpussissa** ja **kardiomyopatiaa** on ilmoitettu klotsapiinihoidon yhteydessä. Näissäkin ilmoituksissa on mukana kuolemantapauksia. Sydänlihastulehdusta ja kardiomyopatiaa tulee epäillä, jos potilaalla on pysyvää takykardiaa levossa, etenkin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja/tai palpitaatiota, rytmihäiriöitä, rintakipua ja muita sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavia oireita. Muita mahdollisia oireita edellä mainittujen lisäksi voivat olla flunssankaltaiset oireet. 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.

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 vakaa maksasairaus, voidaan antaa klotsapiinihoitoa, mutta maksan toimintakokeita on heillä seurattava 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 ylärajan) tai jos esiintyy keltaisuuden oireita, 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 huolella klotsapiinihoidon uudelleen aloittamisen jälkeen.

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

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 kasvaminen tai väheneminen. Kuumeinen potilas on tutkittava huolella taustalla olevan infektion mahdollisuuden tai agranulosytoosin kehittymisen poissulkemiseksi. Jos kuume on korkea, on **pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän** mahdollisuutta harkittava.

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

Koska klotsapiinihoito 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, kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Froidir-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

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.

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 mekanismia 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<sub>c</sub>-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

#### Käyttö vanhuksille

Vanhusten hoito suositetaan 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.

Froidiria 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 klotsapiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Pitkävaikutteisia depot-muotoisia psykoosilääkkeitä (joilla on myelosuppressiivisia vaikutuksia) ei tule käyttää samanaikaisesti klotsapiinin kanssa, koska niitä ei voida tarpeen vaatiessa poistaa elimistöstä nopeasti, esim. neutropeenian 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 lääkeaineiden 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 lääkeaineita, 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), ja selektiivisen serotoniinin takaisinoton estäjän fluvoksamiinin kohdalla. Jotkut serotoniinin takaisinoton estäjät, kuten fluoksetiini, paroksetiini ja vähemmässä määrin sertraliini, ovat CYP 2D6:n estäjiä, minkä johdosta niiden merkittävät farmakokineettiset interaktiot klotsapiinin kanssa ovat vähemmän todennäköisiä. Vastaavasti farmakokineettiset interaktiot CYP 3A4:n estäjien, kuten atsoliantimykoottien, simetidiinin, erytromysiinin ja proteaasin estäjien, kanssa ovat epätodennäköisiä, joskin joitain tapauksia on ilmoitettu. Klotsapiinin annostusta voi olla tarpeen muuttaa silloin, kun kofeiinipitoisten juomien käyttö muuttuu, koska kofeiini suurensi klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja pitoisuus aleni lähes 50 % viiden päivän kofeiinittoman jakson aikana. Jos tupakointi lopetetaan äkillisesti, plasman klotsapiinipitoisuus voi kohota ja johtaa haittavaikutusten lisääntymiseen.

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

Samanaikainen käyttö tunnettujen sytokromi P450 -entsyymien induktorien kanssa voi pienentää klotsapiinin pitoisuutta plasmassa ja heikentää klotsapiinin tehoa. Lääkeaineita, joiden tiedetään indusoivan sytokromi P450 -entsyymien aktiivisuutta ja joilla on ilmoitettu yhteisvaikutuksia klotsapiinin kanssa, ovat esim. karbamatsepiini (ei pidä käyttää yhdessä klotsapiinin kanssa sen mahdollisesti myelosuppressiivisen vaikutuksen johdosta), fenytoiini ja rifampisiini. Tunnetut CYP 1A2:n induktorit, kuten omepratsoli, voivat laskea klotsapiinitasoa. Klotsapiinin mahdollinen tehon aleneminen tulee ottaa huomioon yhteiskäytössä näiden lääkeaineiden kanssa.

### Muut

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

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

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka saavat samanaikaisesti muita sytokromi P450 -isotsyymejä estäviä tai indusioivia lääkeaineita. Trisyklisillä masennuslääkkeillä, fentiatsiinilla ja tyypin I<sub>c</sub>-rytmihäiriölääkkeillä, joiden tiedetään sitoutuvan sytokromi P450 2D6:een, ei ole tähän mennessä havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, varovaisuus on tarpeen määrättäessä klotsapiinia yhdessä tunnetusti QT<sub>c</sub>-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>Lääkeaine</b>   | <b>Yhteisvaikutukset</b>  | <b>Kommentit</b>  |
|--|---|---|
| Luuytimen toimintaa heikentävät lääkkeet, (esim. karbamatsepiini, kloramfenikoli), sulfonamidit (esim. kotrimoksatsoli), pyratsolonianalgeetit (esim. fenyylibutatsoni), 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 pysähdykseen.   | Vaikka tapahtuma on harvinainen, tulee noudattaa varovaisuutta käytettäessä näitä aineita yhdessä. Raporttien perusteella hengityslama ja -kollapsi ilmaantuvat todennäköisemmin yhteiskäytön alussa tai kun klotsapiini lisätään vakiintuneeseen bentsodiatsepiinihoitoon. |
| Antikolinergit   | Klotsapiini vahvistaa näiden aineiden tehoa antikolinergisen aktiivisuutensa vuoksi.  | Seurata, 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 annostitruuksen aikana.   |
| Alkoholi, MAO:n estäjät, keskushermostoa lamaavat aineet, mukaan lukien narkootit ja bentsodiatsepiinit  | Lisääntyneet keskushermostovaikutukset. Käytettäessä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa lisääntynyt keskushermoston lamaus ja kognitiivisen ja motorisen suorituksen häiriintyminen. | Varovaisuutta tulee noudattaa, jos klotsapiinia käytetään yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Potilaita tulee neuvoa mahdollisesta sedatiivisten vaikutusten lisääntymisestä ja varoittaa heitä   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  |   | ajamasta autolla tai käyttämästä koneita.  |
| Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkeaineet (esim. varfariini ja digoksiini)       | 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 fenytoiinin 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.  |
| CYP 1A2 -entsyymiä indusoivat lääkeaineet (esim. omepratsoli)                            | Yhteiskäyttö voi laskea klotsapiinitasoja.  | Klotsapiinin tehon mahdollinen heikkeneminen on otettava huomioon.   |
| CYP 1A2 -entsyymiä estävät lääkeaineet (esim. fluvoksamiini, kofeiini, siprofloksasiini) | Yhteiskäyttö voi nostaa klotsapiinitasoja.  | Haittavaikutukset voivat lisääntyä. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun yhteiskäyttö CYP 1A2 -entsyymiä estävien lääkeaineiden kanssa lopetetaan, koska klotsapiinitasot laskevat. |

#### 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

#### 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

Klotsapiinin haittatapahtumaprofiili on suurimmaksi osaksi ennustettavissa sen farmakologisten

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

### Veri ja imukudos

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

**Taulukko 3. Agranulosytoosin arvioitu esiintyvyys<sup>1)</sup>**

| Hoitojakso   | 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 "Clozaril-potilaiden elinaikainen 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 1 000:ta potilasta 100 viikkoa ( $100 \times 1\,000 = 100\,000$ ) tai 200:aa potilasta 500 viikkoa ( $200 \times 500 = 100\,000$ ) ennen agranulosytoosin ilmenemistä.

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

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Glukoosin sietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista on raportoitu harvoin klotsapiinihoidon aikana. Hyvin harvoin on klotsapiinihoidon aikana havaittu vaikeaa hyperglykemiaa, joka on joskus johtanut ketoasidoosiin/hyperosmolaariseen koomaan potilailla, joilla ei aiemmin ole ollut hyperglykemiaa. Glukoosipitoisuudet normaalistuivat 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-hidasaaltokompleksia. Se alentaa kouristuskyvystä 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. Karbamatsapiinia 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 on 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 annostituksen nopeudesta ja suuruudesta. Klotsapiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu voimakkaan hypotension seurauksena verenkiertokollapsia, erityisesti aggressiivisen annostituksen 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 tai 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, sydänpussintulehdusta/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 sydänpussintulehduksen/sydänpussinesteen yhteydessä. Ei kuitenkaan tiedetä, onko eosinofilia luotettava sydäntulehduksen ennustaja.

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

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

Klotsapiinihoidon yhteydessä on raportoitu yksittäisiä akuutteja interstiaalinefriittitapauksia.

## Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaisena priapismi.

## Yleisoireet

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

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

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

### **Taulukko 4. Hoidon aikana ilmenneiden haittavaikutusten esiintyvyyssarvio sekä spontaanien ilmoitusten että kliinisten tutkimustulosten perusteella**

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

|  |  |
|--|--|
| <b>Veri ja imukudos</b>                |  |
| <i>Yleiset</i>                         | <i>Leukopenia / valkosolujen määrän väheneminen / neutropenia, eosinofilia, leukosytoosi</i>   |
| <i>Melko harvinaiset</i>               | <i>Agranulosytoosi</i>   |
| <i>Harvinaiset</i>                     | <i>Anemia</i>  |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>               | <i>Trombosytopenia, trombosytomia</i>  |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</b> |  |
| <i>Yleiset</i>                         | <i>Painonnousu</i>   |
| <i>Harvinaiset</i>                     | <i>Heikentynyt glukoositoleranssi, diabetes mellitus</i>   |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>               | <i>Ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma, vaikea hyperglykemia, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia</i>  |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>              |  |
| <i>Yleiset</i>                         | <i>Dysartria</i>   |
| <i>Melko harvinaiset</i>               | <i>Dysfemia (änkytys)</i>  |
| <i>Harvinaiset</i>                     | <i>Levottomuus, agitaatio</i>  |
| <b>Hermosto</b>                        |  |
| <i>Hyvin yleiset</i>                   | <i>Uneliaisuus/sedaatio, huimaus</i>   |
| <i>Yleiset</i>                         | <i>Näön hämärtyminen, päänsärky, vapina, jäykkyys, akatisia, ekstrapyramidaaliset oireet, kouristuskohtaukset/kouristukset / myokloniset nykäykset</i> |
| <i>Harvinaiset</i>                     | <i>Sekavuus, delirium</i>  |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>               | <i>Tardiivi dyskinesia, pakko-oireneuroosin oireet</i>   |
| <b>Sydän</b>                           |  |
| <i>Hyvin yleiset</i>                   | <i>Takykardia</i>  |
| <i>Yleiset</i>                         | <i>EKG-muutokset</i>   |
| <i>Harvinaiset</i>                     | <i>Verenkiertokollapsi, rytmihäiriöt, sydänlihastulehdus, sydänpussitulehdus/nesteen kertyminen sydänpussiin</i>                                       |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>               | <i>Kardiomyopatia, sydämenpysähdys</i>   |
| <b>Verisuonisto</b>                    |  |
| <i>Yleiset</i>                         | <i>Hypertensio, posturaalinen hypotensio, pyörtyminen</i>  |
| <i>Harvinaiset</i>                     | <i>Tromboembolia</i>   |
| <i>Tuntematon</i>                      | <i>Laskimotukokset, keuhkoembolia ja syvät laskimotukokset</i>   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>      |   |
| <i>Harvinaiset</i>                                   | <i>Nautitun ravinnon aspirointi, keuhkokuume ja alahengitysteiden infektio, jotka voivat olla fataaleja</i> |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>                             | <i>Hengityslama/hengityspysähdys</i>  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                          |   |
| <i>Hyvin yleiset</i>                                 | <i>Ummetus, lisääntynyt syljeneritys</i>  |
| <i>Yleiset</i>                                       | <i>Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, suun kuivuminen</i>   |
| <i>Harvinaiset</i>                                   | <i>Dysfagia</i>   |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>                             | <i>Korvasylkirauhasen laajentuma, suolitukos / paralyttinen ileus / ulosteen pakkautuminen</i>              |
| <b>Maksa ja sappi</b>                                |   |
| <i>Yleiset</i>                                       | <i>Maksaentsyymiarvojen kohoaminen</i>  |
| <i>Harvinaiset</i>                                   | <i>Hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus, haimatulehdus</i>   |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>                             | <i>Fulminantti maksakuolio</i>  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudus</b>                      |   |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>                             | <i>Ihoreaktiot</i>  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                       |   |
| <i>Yleiset</i>                                       | <i>Virtsainkontinenssi, virtsaumpi</i>  |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>                             | <i>Interstitiaalinefriitti</i>  |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     |   |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>                             | <i>Priapismi</i>  |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> |   |
| <i>Yleiset</i>                                       | <i>Väsytys, kuume, hyvänlaatuinen hypertermia, hikoilun/lämmönsäätelyn häiriöt</i>                          |
| <i>Melko harvinaiset</i>                             | <i>Maligni neuroleptioireyhtymä</i>   |
| <i>Hyvin harvinaiset</i>                             | <i>Äkillinen selittämätön kuolema</i>   |
| <b>Tutkimukset</b>                                   |   |
| <i>Harvinaiset</i>                                   | <i>Kohonnut CPK</i>   |

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

#### 4.9 Yliannostus

Kuolleisuus on tähän mennessä noin 12 % niissä 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

Mahahuuhtelu ja/tai lääkehiiltä ensimmäisten 6 tunnin kuluessa lääkkeiden 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: Psykoosilääkkeet; Diatsepiinit, oksatsepiinit ja tiatsepiinit. ATC-koodi: N05AH02.

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

Farmakologisissa kokeissa klotsapiini ei aiheuta katalepsiaa eikä estä apomorfiinin tai amfetamiinin aiheuttamaa stereotyyppistä käyttäytymistä. Se salpaa suurella affiniteetilla dopamiinin D<sub>4</sub>-reseptoreita mutta salpaa heikosti D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- ja D<sub>5</sub>-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 läkehoidolle resistenteillä skitsofreenisilla 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 % alenemisena lähtötilanteesta Brief Psychiatric Rating Scale -asteikon pisteissä. Lisäksi on kuvattu joidenkin kognitiivisten osa-alueiden toimintahäiriöiden korjaantumista.

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

Klotsapiinihoidon aiheuttamia mahdollisesti 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 Farmakokinetiikka**

Peroraalisesti annetusta klotsapiinista imeytyy 90–95 %. Imeytymisen nopeus ja 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 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. Sen eliminaatio on kaksivaiheinen ja keskimääräinen terminaalivaiheen puoliintumisaika on 12 tuntia (vaihteluväli: 6–26 tuntia). Yhden 75 mg:n kerta-annoksen jälkeen keskimääräinen terminaalinen

puoliintumisaika oli 7,9 tuntia. Se piteni 14,2 tuntiin, kun vakaa tila saavutettiin antamalla 75 mg/vrk vähintään 7 vuorokauden ajan. Vakaassa tilassa annoksen suurentaminen 37,5 mg:sta 75 ja 150 mg:aan kahdesti vuorokaudessa annettuna johti siihen, että sekä AUC että huippu- ja minimipitoisuudet plasmassa suurenivat 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. Virtsasta ja ulosteesta löytyy vain mitättömiä määriä muuttumatonta ainetta. Noin 50 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja 30 % ulosteeseen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan annostelun 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**

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Natriumitärkkelysglykolaatti  
Povidoni

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-pullo, HDPE-kierrekorkki.  
28, 30 ja 100 tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12747

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.7.1998/7.5.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.5.2011