

## VALMISTEYHTEENVETO

Leponex saattaa aiheuttaa agranulosytoosia. Sitä tulisi käyttää ainoastaan potilaille:

- joilla on skitsofrenia ja joille psykoosilääkityksellä ei saada vastetta tai jotka eivät siedä hoitoa; tai potilailla, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi silloin, kun muut hoidot ovat epäonnistuneet (ks. kohta 4.1)
- potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa normaali valkosolulöydös (valkosolut  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja neutrofiilien absoluuttinen määrä  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) ja
- joilta voidaan määrittää säännöllisesti valkosoluarvot (WBC) ja absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) seuraavasti: viikoittain ensimmäisten 18 hoitoviikon aikana ja sen jälkeen vähintään neljän viikon välein hoidon loppuun saakka. Seurannan tulee kestää koko hoidon ajan ja neljä viikkoa Leponex-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lääkettä määrävien lääkärin on tarkoin noudatettava annettuja turvallisuusohjeita. Jokaisella käynnillä Leponex-hoitoa saavaa potilasta on muistutettava siitä, että hänen tulee ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin heti, jos ilmaantuu mitään infektion oireita. Erityistä huomiota tulee kiinnittää flunssankaltaisiin oireisiin, kuten kuumeeseen tai kurkkukipuun ja muihin infekioon viittaaviin oireisiin, jotka voivat olla merkkejä neutropeniasta (ks. kohta 4.4).

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

### 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 (ks. kohta 4.4).

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 (ks. kohta 4.4).

Jos sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa epäillään, Leponex-hoito tulee lopettaa heti ja potilas ohjata välittömästi kardiologille (ks. kohta 4.4).

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leponex 25 mg tabletti  
Leponex 100 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 tai 100 mg klotsapiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit

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

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

Tabletit voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Hoitoresistentti skitsofrenia

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

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

##### Parkinsonin taudin yhteydessä esiintyvä psykoosi

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annostus on sovitettava yksilöllisesti. Kullekin potilaalle tulee käyttää pienintä tehokasta annosta. Hypotension, kouristusten ja sedaation riskin vähentämiseksi annoksen varovainen titraus ja annoksen jakaminen useampaan lääkkeenottokertaan on välttämätöntä.

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

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

##### Vaihto aikaisemmasta psykoosilääkehoidosta Leponex-hoitoon

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

Seuraavia annostuksia suositetaan:

### Hoitoresistentit skitsofreniapotilaat

#### *Aloitusannos*

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

#### *Terapeuttinen annosalue*

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

#### *Enimmäisannos*

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

#### *Ylläpitoannos*

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

#### *Hoidon lopettaminen*

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

#### *Hoidon uudelleen aloittaminen*

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

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

#### *Aloitusannos*

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

#### *Terapeuttinen annosalue*

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

#### *Enimmäisannos*

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

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

#### *Ylläpitoannos*

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

#### Erityisryhmät

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

#### Antotapa

Leponex-tabletit otetaan suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaalta ei voida ottaa säännöllisiä verinäytteitä.
- Aikaisempi toksinen tai idiosynkraattinen granulositytopenia/agranulosytoosi (paitsi aikaisemman kemoterapian aiheuttama granulositytopenia/agranulosytoosi).
- Aikaisempi Leponex-hoidon aiheuttama agranulosytoosi.
- Leponex-hoitoa ei saa aloittaa samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus aiheuttaa agranulosytoosia. Pitkävaikutteisten psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella.
- Häiriintynyt luuytimen toiminta.
- Epilepsia, joka ei ole hallinnassa.
- Alkoholin aiheuttamat ja muut toksiset psykoosit, lääkeainemyrkytykset ja koomatilat.
- Verenkiertokollapsi ja/tai keskushermostolama syystä riippumatta.
- Vaikea munuais- tai sydänsairaus (esim. sydänlihastulehdus).
- Aktiivinen maksasairaus, johon liittyy pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta; paheneva maksasairaus, maksan vajaatoiminta.
- Paralyyttinen ileus.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Agranulosytoosi

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

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

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

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

Lääkettä määrävän lääkärin on tarkoin noudatettava vaadittuja turvatoimenpiteitä.

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

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

Leponex-hoitoa saavaa potilasta tulee muistuttaa jokaisella käynnillä ottamaan yhteys hoitavaan lääkäriin välittömästi minkä tahansa infektion ilmaantuessa. Eryistä 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 määräviä neuvotaan pitämään kirjaa kaikkien potilaiden veriarvoista ja huolehtimaan siitä, ettei näille potilaille anneta vahingossa lääkettä uudestaan.

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

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

##### Valkosolujen ja absoluuttisen neutrofiilien määrän seuranta

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

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

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

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

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

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

#### **Taulukko 1**

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

**Jos Leponex-hoito on lopetettu ja joko valkosolujen määrä laskee alle  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) tai absoluuttinen neutrofiilien määrä alle  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ), tulee kokeneen hematologin ohjata hoitoa.**

#### Hoidon keskeyttäminen hematologisista syistä

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

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

#### Hoidon keskeyttäminen muista syistä

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

## Muut varotoimet

### Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

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

### Eosinofilia

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

### Trombosytopenia

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

### Sydän- ja verisuonitaudit

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

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

Potilailla, joilla on todettu Leponex-hoidon yhteydessä kardiomyopatia, saattaa kehittyä hiippaläpän vuoto. Hiippaläpän vuotoa on raportoitu kardiomyopatiatapauksissa Leponex-hoidon yhteydessä. Nämä hiippaläpän vuoto tapaukset raportoitiin joko lievinä tai keskivaikeina mitraalivuotoina sydämen kaksikulotteisella kaikukuvauksella todennettuna (2DEcho) (ks. kohta 4.8).

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

### Sydäninfarkti

Markkinoilletulon jälkeen Leponexin käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyvän **sydäninfarkteja**, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia. Syy-yhteyden osoittaminen Leponex-hoidon ja sydäninfarktien välillä on ollut hankalaa valtaosassa tapauksista jo ennestään esiintyneistä sydänsairauksista ja mahdollisista muista syistä johtuen.

### QT-välin pidentyminen

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

Kuten muidenkin antipsykoottisten lääkkeiden kanssa, on varovaisuus tarpeen määrättäessä klotsapiinia yhdessä tunnetusti QT<sub>C</sub>-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa.

#### Aivoverisuoniperäiset haittavaikutukset

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

#### Tromboembolian riski

Koska Leponex 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 Leponex-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

#### Kouristukset

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

#### Antikolinergiset vaikutukset

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

#### Kuume

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

#### Kaatumiset

Leponex voi aiheuttaa kouristuksia, uneliaisuutta, posturaalista hypotensiota sekä motorista ja sensorista epävakaisuutta, jotka voivat johtaa kaatumisiin ja niiden seurauksena murtumien tai muiden vammojen syntyyn. Potilaiden, joilla on sairauksia, tiloja tai lääkityksiä, jotka voivat voimistaa näitä vaikutuksia, kaatumisriski on arvioitava aloitettaessa hoito psykoosilääkkeellä. Pitkäaikaista psykoosilääkehoitoa saavien potilaiden kaatumisriskiä on arvioitava toistuvasti.

#### Metaboliset muutokset

Epätyypillisten antipsykoottisten lääkkeiden käytön, Leponex mukaan lukien, on havaittu olevan yhteydessä metaboliisiin muutoksiin jotka saattavat lisätä sydän- ja veriuonitautien/aivoverisuoniperäisten häiriöiden riskiä. Tällaisia metabolisia muutoksia ovat muun muassa hyperglykemia, dyslipidemia ja painon nousu.



Vaikka epätyypilliset antipsykoottiset lääkkeet voivat aiheuttaa joitain metabolisia muutoksia, jokaisella tällaisella lääkkeellä on omat spesifiset ominaisuutensa.

### *Hyperglykemia*

Harvinaisissa tapauksissa klotsapiinihoidon aikana on esiintynyt glukoosin sietokyvyn heikkenemistä ja/tai diabetes mellituksen kehittymistä tai pahenemista. Tämän mahdollisen yhteyden mekanismi ei ole vielä selvillä. Vaikeita hyperglykemioita, joihin on liittynyt ketoasidoosia tai hyperosmolaarinen kooma, on havaittu erittäin harvoin potilailla, joilla ei ole aiemmin ollut hyperglykemiaa, ja jotkut tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Tapauksissa, joissa seurantatietoja on käytettävissä, glukoosin sietokyky korjaantui useimmiten klotsapiinin lopettamisen myötä, ja klotsapiinin aloittaminen uudelleen aikaansai sietokyvyn heikkenemisen uudelleen. Potilaita, joiden on aikaisemmin diagnosoitu sairastavan diabetes mellitusta ja joille aloitetaan hoito epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee tarkkailla säännöllisesti veren sokeritasapainon heikentymisen varalta. Potilailta, joilla on diabetes mellituksen riskitekijöitä (esim. ylipaino, suvussa esiintynyt diabetes) ja joille ollaan aloittamassa hoitoa epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee mitata paastoverensokeri hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana. Potilailta, joille kehittyy hyperglykemian oireita hoidettaessa heitä epätyypillisillä antipsykooteilla, tulee mitata paastoverensokeri. Joissain tapauksissa verensokeri on normalisoitunut kun hoito epätyypillisillä antipsykooteilla on lopetettu; joillain potilailla on kuitenkin jouduttu jatkamaan diabeteslääkitystä vaikka epäilty hyperglykemiaa aiheuttanut lääkehoito olisi keskeytetty. Klotsapiinihoidon keskeyttämistä tulee harkita potilailla, joilla hyperglykemian aktiivinen lääkehoito ei ole tuottanut tulosta.

### *Dyslipidemia*

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

### *Painon nousu*

Epätyypillisillä antipsykooteilla, Leponex mukaan lukien, hoidetuilla potilailla on havaittu esiintyvän painon nousua. Potilaiden painoa suositellaan tarkkailtavan.

### Rebound-ilmiö, vieroitusoireet

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

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

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

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

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

#### Lisääntynyt kuolleisuus dementiaa sairastavilla vanhuksilla

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

Leponexia ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

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

#### Yhteiskäytön vasta-aiheet

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

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

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

#### Annostuksen muuttamiseen liittyvät varotoimet

Leponex saattaa voimistaa keskushermostoa lamaavien aineiden, kuten narkoottisten aineiden, antihistamiinien ja bentsodiatsepiinien, keskushermostovaikutuksia. Erityistä varovaisuutta suositetaan noudatettavaksi aloitettaessa Leponex-hoito potilaille, jotka saavat bentsodiatsepiineja tai joitain muita psykotrooppisia aineita. Näillä 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 Leponexia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on antikolinergisiä, hypotensiivisiä tai hengitystä lamaavia vaikutuksia.

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

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

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

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

### Muut

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

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

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka saavat samanaikaista muita sytokromi P450-isotsyymejä estäviä tai indusioivia lääkeaineita. Trisyklisillä masennuslääkkeillä, fentiatsiimilla ja tyypin 1c – 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 Leponexin tärkeimmiksi arvioidut lääkeaineinteraktiot. Taulukko ei ole kaikenkattava.

**Taulukko 2:** Listaus Leponexin tavallisimmista lääkeaineinteraktioista

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

		vakiintuneeseen bentsodiatsepiinihoitoon.
Antikolinergit	Leponex vahvistaa näiden aineiden tehoa antikolinergisen aktiivisuutensa vuoksi.	Seuraa, esiintyykö potilailla antikolinergisiä haittavaikutuksia esim. ummetusta etenkin, jos antikolinergejä käytetään voimistuneen syljenerityksen hoidossa.
Verenpainelääkkeet	Leponex voi vahvistaa näiden aineiden hypotensiivisiä vaikutuksia, koska sillä on sympatomimeettistä aktiivisuutta antagonistisoiva vaikutus.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Leponexia käytetään yhdessä verenpainelääkkeiden kanssa. Potilaille tulee kertoa hypotension riskistä, erityisesti alun annostitruuksen aikana.
Alkoholi, MAO:n estäjät, keskushermostoa lamaavat aineet mukaan lukien narkootit ja bentsodiatsepiinit	Lisääntyneet keskushermostovaikutukset. Käytettäessä yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa lisääntynyt keskushermoston lamaus ja kognitiivisen ja motorisen suorituksen häiriintyminen.	Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Leponexia käytetään yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa. Potilaita tulee neuvoa mahdollisesta sedatiivisten vaikutusten lisääntymisestä ja varoittaa heitä ajamasta autolla tai käyttämästä koneita.
Proteiineihin voimakkaasti sitoutuvat lääkeaineet (esim. varfariini ja digoksiini)	Leponex saattaa aiheuttaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksien kasvua plasmassa syrjäyttämällä niitä plasman proteiineista.	Potilaita tulee seurata näiden lääkeaineiden haittavaikutusten havaitsemiseksi, ja proteiineihin sitoutuvan lääkeaineen annostusta tulee muuttaa, jos tarpeellista.
Fenytoiini	Fenytoiinin lisääminen Leponex-lääkitykseen saattaa aiheuttaa klotsapiinin pitoisuuksien laskun plasmassa.	Jos fenytoiinia täytyy käyttää, potilasta tulee tarkkailla huolellisesti psykoottisten oireiden pahenemisen tai uusiutumisen varalta.
Litium	Yhteiskäyttö voi lisätä malignin neuroleptioireyhtymän kehittymisen riskiä.	Tarkkaile malignin neuroleptioireyhtymän merkkejä ja oireita.
CYP1A2-entsyymiä indusoivat lääkeaineet (esim. omepratsoli)	Yhteiskäyttö voi laskea klotsapiinitasoja.	Klotsapiinin tehon mahdollinen heikkeneminen on otettava huomioon.
CYP1A2-entsyymiä estävät lääkeaineet esim. fluvoksamiini, kofeiini, siprofloksasiini, peratsiini tai hormoniehkäisyvalmisteet (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Yhteiskäyttö voi nostaa klotsapiinitasoja.	Haittavaikutukset voivat lisääntyä. Varovaisuutta on noudatettava myös, kun yhteiskäyttö CYP1A2 tai CYP3A4-entsyymiä estävien lääkeaineiden kanssa lopetetaan, koska klotsapiinitasot saattavat laskea. CYP2C19:n eston vaikutus saattaa olla vähäinen.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

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

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

### Imetys

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

### Hedelmällisyys

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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

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.

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

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

### Veri ja imukudos

Granulosytopenian tai agranulosytoosin kehittyminen on Leponex-hoidolle ominainen riski. Vaikka agranulosytoosi korjaantuu yleensä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, se saattaa johtaa sepsikseen ja

kuolemaan. Koska hoito on tällöin lopetettava heti hengenvaarallisen agranulosoitoon kehittymisen välttämiseksi, valkosoluarvojen tarkkaileminen on pakollista (ks. kohta 4.4). Seuraavassa taulukossa 3 nähdään yhteenveto agranulosoitoon esiintyvyydestä Leponex-hoidon eri jaksoilla.

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

<b>Hoitojakso</b>	<b>Agranulosoitoon esiintyvyys / 100 000 henkilöviikkoa<sup>2</sup></b>
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 Leponexille ennen agranulosoitoa. 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 agranulosoitoon ilmenemistä.

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

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

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

#### Hermosto

Hyvin yleiset haittavaikutukset ovat uneliaisuus, sedaatio ja heitehuimaus.

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

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

#### Sydän

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

Pienellä osalla Leponex-hoitoa saaneista potilaista esiintyi samanlaisia EKG-muutoksia kuin muidenkin psykoosilääkkeiden yhteydessä havaitut, kuten ST-segmentin laskua ja T-aallon madaltumista tai inversiota,

jotka normalisoituvat Leponexin keskeyttämisen jälkeen. Näiden muutosten kliininen merkitys on epäselvä. Tällaisia poikkeavuuksia on havaittu sydänlihastulehduksen yhteydessä, mikä on siksi otettava huomioon.

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

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

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

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

#### Verisuonisto

Harvinaisia tromboemboliatapauksia on raportoitu.

#### Hengityselimet

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

#### Ruoansulatuselimistö

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

#### Maksa ja sappi

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

#### Munuaiset

Leponex-hoidon yhteydessä on raportoitu yksittäisiä akuutteja interstitiaalfriittitapauksia.

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaisena on raportoitu priapismia.

#### Yleisoireet

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

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

## Haittavaikutustaulukko:

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

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

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

<b>Infektiot</b>	
Tuntematon:	Sepsis*
<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset:	Leukopenia/valkosolujen määrän väheneminen/neutropenia, eosinofilia, leukosytoosi
Melko harvinaiset:	Agranulosytoosi
Harvinaiset:	Anemia
Hyvin harvinaiset:	Trombosytopenia, trombosytomia
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Tuntematon:	Angioedeema*, leukosytoklastinen vaskuliitti*, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)*
<b>Umpieritys</b>	
Tuntematon:	Pseudofeokromosytooma*
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleiset:	Painonnousu
Harvinaiset:	Diabetes mellitus, heikentynyt glukoositoleranssi, lihavuus*
Hyvin harvinaiset:	Hyperosmolaarinen kooma, ketoasidoosi, vaikea hyperglykemia, hyperkolesterolemia ja hypertriglyseridemia.
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleiset	Dysartria
Melko harvinaiset	Dysfemia (änkytys)
Harvinaiset:	Agitaatio, levottomuus
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleiset:	Uneliaisuus/sedaatio, heitehuimaus
Yleiset:	Kouristuskohtaukset/kouristukset/myokloniset nykäykset, ekstrapyramidaaliset oireet, akatisia, vapina, jäykkyys, päänsärky
Melko harvinaiset:	Maligni neuroleptioireyhtymä
Harvinaiset:	Sekavuus, delirium
Hyvin harvinaiset:	Tardiivi dyskinesia, pakko-oireet ja -ajatukset
Tuntematon:	Kolinerginen syndrooma (äkillisen hoidon keskeyttämisen seurauksena)*, muutokset EEG:ssä*, pleurotonus*, levottomat jalat -oireyhtymä*
<b>Silmät</b>	
Yleiset	Näön sumeneminen
<b>Sydän</b>	
Hyvin yleiset:	Takykardia
Yleiset:	EKG-muutokset
Harvinaiset:	Verenkiertokollapsi, rytmihäiriöt, sydänlihastulehdus, sydänpussitulehdus/nesteen kertyminen sydänpussiin



Hyvin harvinaiset: Tuntematon:	Kardiomyopatia, sydämenpysähdys Sydäninfarkti***, sydänlihaksen tulehdus***, rintakipu/rasitusrintakipu (angina pectoris)*, eteisvärinä*, sydämentykytys*, hiippaläpän vuoto liittyen klotsapiinihoidon yhteydessä esiintyvään kardiomyopatiaan*
<b>Verisuonisto</b>	
Yleiset: Harvinaiset: Tuntematon:	Pyörtyminen, posturaalinen hypotensio, hypertensio Tromboembolia Hypotensio*, laskimotukokset
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Harvinaiset:  Hyvin harvinaiset: Tuntematon:	Nautitun ravinnon aspirointi, keuhkokuume ja alahengitysteiden infektio, jotka voivat olla fataaleja, uniapneaoireyhtymä* Hengityslama/hengityspysähdys Pleuraeffuusio*, nenän tukkoisuus*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset: Yleiset: Harvinaiset: Hyvin harvinaiset: Tuntematon:	Ummetus, lisääntynyt syljeneritys Pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus, suun kuivuminen Dysfagia Suolitukos/paralyyttinen ileus/ulosteen pakkautuminen, korvasylkirauhasen laajentuma Megakoolon***, suolistoinfarkti/suoli-iskemia***, suoliston nekroosi***, suoliston haavaumat*** ja suoliston perforaatio***, ripuli*, epämiellyttävä tunne vatsassa/närästys/ruoansulatushäiriöt*, koliitti*
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset: Harvinaiset: Hyvin harvinaiset: Tuntematon:	Maksaentsyymiarvojen kohoaminen Haimatulehdus, hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus Fulminantti maksakuolio Rasvamaksa*, maksakuolio*, hepatotoksisuus*, maksafibroosi*, maksakirroosi*, henkeä uhkaaviin seuraamuksiin johtavat maksasairaudet kuten maksavaurio (hepaattinen, kolestaattinen tai näiden yhdistelmä), maksan vajaatoiminta, joka voi johtaa kuolemaan, ja maksansiirto*
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Hyvin harvinaiset: Tuntematon:	Ihoreaktiot Pigmentaatiohäiriö*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon:	Rabdomyolyyysi*, lihasheikkous*, lihassupistukset*, lihaskipu*, systeeminen lupus erythematosus*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleiset: Hyvin harvinaiset: Tuntematon:	Virtsauampi, virtsainkontinenssi Tubulointerstitiaalinefriitti Munuaisten vajaatoiminta*, yökastelu*
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>	
Tuntematon:	Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	
Hyvin harvinaiset:	Priapismi

Tuntematon:	Retrogradinen ejakulaatio*
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleiset:	Hyvänlaatuinen hypertermia, hikoilun/lämmönsäätelyn häiriöt, kuume, väsymys
Hyvin harvinaiset:	Äkillinen selittämätön kuolema
Tuntematon:	Polyserosiitti*
<b>Tutkimukset</b>	
Harvinaiset:	Kohonnut kreatiinikinaasi
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	
Melko harvinaiset:	Kaatumiset (liittyy klotsapiinin aiheuttamiin kouristuksiin, uneliaisuuteen, posturaaliseen hypotensioon sekä motoriseen ja sensoriseen epävakaisuuteen)*

\* Markkinoille tulon jälkeen havaittuja spontaanisti ilmoitettuja tapausselosteista ja kirjallisuudesta esiinnoista haittavaikutuksia.

\*\* Nämä haittavaikutukset olivat joskus kuolemaan johtavia.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

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

#### Löydökset ja oireet

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

#### Hoito

Leponexille ei ole spesifistä vastalääkitystä.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

Farmakologisissa kokeissa klotsapiini ei aiheuta katalepsiaa eikä estä apomorfiinin tai amfetamiinin aiheuttamaa stereotyyppistä käyttäytymistä. Se salpaa suurella affiniteetilla dopamiinin 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.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Leponexilla on voimakkaat anti-alfa-adrenergiset, antikolinergiset ja antihistamiinivaikutukset sekä voimakas kiihottuneisuusreaktiota estävä vaikutus. Sillä on myös osoitettu olevan antiserotoninergisiä ominaisuuksia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

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

#### Jakautuminen

Leponexilla on kohtalainen ensikierron metabolia, jonka johdosta absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 50–60 %. Vakaassa tilassa, kun Leponexia annetaan kahdesti vuorokaudessa, suurimmat pitoisuudet veressä

saadaan keskimäärin 2,1 tunnin kuluttua (vaihteluväli: 0,4–4,2 tuntia) ja jakautumistilavuus on 1,6 l/kg. Leponex sitoutuu noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio/metabolia

Leponex metaboloituu miltei täydellisesti ennen erittymistä CYP1A2:n ja CYP3A4:n, sekä vähäisesti CYP2C19- ja CYP2D6 -entsyymien kautta. Päämetaboliiteista vain demetyylimetaboliitti on aktiivinen. Sen farmakologiset vaikutukset muistuttavat klotsapiinin vaikutuksia, mutta ovat huomattavasti heikompia ja kestävät lyhyemmän ajan.

#### Eliminaatio

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

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

#### Lineaarisuus/epälineaarisuus

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille (lisääntymistoksisuus, ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Magnesiumstearaatti  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Povidoni K30  
Talkki  
Maissitärkkelys  
Laktoosimonohydraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

PVC/PVDC/alumiini- tai PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus:

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

PVC/PVDC/alumiini- tai PVC/PE/PVDC/alumiini-yksittäispakattu läpipainopakkaus:  
Pakkauskoot: 7x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 84x1, 98x1, 100x1 tablettia.  
Sairaalapakkaukset: 500 (10x50x1) tai 5000 (100x50x1) tablettia.

Valkoinen polyeteenipurkki (PE), jossa polypropyleeninen (PP) sinetillä varustettu turvasuljin.  
Pakkauskooko: 100 tablettia.  
Sairaalapakkaus: 500 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

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

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.12.1990  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.7.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.2.2021

## PRODUKTRESUMÉ

Leponex kan ge upphov till agranulocytos. Användningen skall begränsas till patienter:

- med schizofreni, som ej svarat på eller är intoleranta mot neuroleptika, eller patienter med psykos vid Parkinsons sjukdom, då andra behandlingsstrategier har misslyckats (se avsnitt 4.1)
- som initialt har normala leukocytvärden, [antal vita blodkroppar  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) och totalantalet neutrofila granulocyter  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )], och
- hos vilka kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter kan göras regelbundet enligt följande: varje vecka under de första 18 behandlingsveckorna och därefter minst var fjärde vecka så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med Leponex (se avsnitt 4.4).

Säkerhetsåtgärderna måste följas noggrant av förskrivande läkare. Vid varje besök måste patienter som får Leponex påminnas om att omedelbart kontakta läkaren om någon form av infektion börjar utvecklas. Särskilt måste man vara uppmärksam på influensaliknande symptom som feber eller halsont och varje tecken på infektion som kan tyda på neutropeni (se avsnitt 4.4).

Leponex skall utlämnas under sträng medicinsk kontroll och enligt officiella rekommendationer (se avsnitt 4.4).

### Myokardit

Behandling med klozapin är förenad med ökad risk för myokardit, som i sällsynta fall har varit dödlig. Den förhöjda risken är störst under de första två behandlingsmånaderna. Sällsynta fall av kardiomyopati med dödlig utgång har också rapporterats (se avsnitt 4.4).

Myokardit eller kardiomyopati bör misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de första två månaderna och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken och symptom på hjärtsvikt (t.ex. oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symptom som efterliknar myokardinfarkt (se avsnitt 4.4).

Om myokardit eller kardiomyopati misstänks skall Leponex-behandlingen omedelbart avbrytas och patienten omedelbart remitteras till kardiolog (se avsnitt 4.4).

Patienter som har fått klozapin-inducerad myokardit eller kardiomyopati får inte på nytt ges klozapin (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leponex 25 mg tabletter  
Leponex 100 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 25 mg eller 100 mg klozapin.  
Hjälpämne(n) med känd effekt:  
Leponex 25 mg tablett innehåller 48,0 mg laktosmonohydrat.  
Leponex 100 mg tablett innehåller 192,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter

Tablett 25 mg:

Gul, rund, plan, tablett med fasad kant. Märkta "L/O" med djup mittskåra på en sida och "CLOZ" på motsatt sida.

Tablett 100 mg:

Gul, rund, plan tablett med fasad kant. Märkta "Z/A" med en djup mittskåra på en sida och "CLOZ" på motsatt sida.

Tabletten kan delas i två lika stora delar.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Terapieresistent schizofreni

Behandling av terapieresistenta schizofrenipatienter och schizofrenipatienter som får allvarliga, icke behandlingsbara neurologiska biverkningar av andra neuroleptika, inklusive atypiska neuroleptika.

Terapieresistens definieras som ingen tillfredställande klinisk förbättring trots behandling i adekvata doser med minst två neuroleptika, inklusive atypiska, under tillräckligt lång tid.

#### Psykos under behandling av Parkinsons sjukdom

Leponex är också indicerat för psykotiska besvär, som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats.

**Leponex får förskrivas av specialister i psykiatri, på psykiatriska sjukhus, centralanstalter eller inom den psykiatriska specialsjukvårdens enheter för öppenvård samt av läkare med erfarenhet av behandling med Leponex av psykiska sjukdomar och uppföljning av biverkningar. Preparatet får förskrivas i indikation psykos vid Parkinsons sjukdom också av specialister i neurologi. Leponex får förskrivas högst i den mängd, som används mellan två blodkontroller.**

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Doseringen skall anpassas individuellt. Lägsta effektiva dos skall användas.

En försiktig dosökning och ett uppdelat doseringsschema är nödvändigt för att minimera riskerna för hypotension, kramper och sedering.

Initiering av Leponex-behandling skall begränsas till patienter med  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ ) vita blodkroppar och ett totalantal på neutrofila granulocyter  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ), inom standardiserade normalvärden.

Dosjustering är indicerad hos patienter, som samtidigt får läkemedel som ger farmakodynamiska och farmakokinetiska interaktioner med Leponex, som t ex bensodiazepiner eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (se avsnitt 4.5).

#### Byte från tidigare neuroleptikabehandling till Leponex

Kombination av Leponex med andra neuroleptika rekommenderas i allmänhet inte. När Leponex insättes hos en patient som får annan oral neuroleptikabehandling rekommenderas att först avsluta detta neuroleptikum genom att gradvis reducera dosen.

Följande dosering rekommenderas:

#### Terapieresistenta schizofrenipatienter

### *Initialdos*

12,5 mg en eller två gånger första dagen, följt av 25 mg en eller två gånger andra dagen. Om detta tolereras väl kan dagsdosen ökas långsamt med 25 till 50 mg åt gången, tills en dosnivå på upp till 300 mg/dag uppnås inom 2 till 3 veckor. Dagsdosen kan därefter vid behov ytterligare ökas med 50 till 100 mg åt gången, en till två gånger per vecka, företrädesvis en gång per vecka.

### *Terapeutiskt dosintervall*

Hos de flesta patienter kan en antipsykotisk effekt förväntas vid en dos av 200 till 450 mg/dag, i uppdelade doser. Den totala dagsdosen kan fördelas ojämnt med en större del på kvällen.

### *Maximaldos*

Ett fåtal patienter kan fordra högre doser för att uppnå full terapeutisk effekt. I dessa fall kan långsam stegvis dosökning (ej överstigande 100 mg), upp till 900 mg/dag tillåtas. Dock bör hänsyn tas till den ökade risken för biverkningar (framförallt kramper) vid doser överstigande 450 mg/dag.

### *Underhållsdos*

Då maximal terapeutisk effekt uppnåtts, kan denna hos många patienter bibehållas med en lägre dos. Försiktig dositering nedåt rekommenderas därför. Behandlingen skall pågå i minst 6 månader. Om dagsdosen inte överstiger 200 mg kan en engångsdos på kvällen vara lämplig.

### *Avslutning av behandlingen*

I fall där behandlingen planeras avslutas, rekommenderas en gradvis reducering av dosen under 1 till 2 veckor. Om behandlingen måste avbrytas abruptt skall patienten noggrant observeras med avseende på reaktioner vid utsättande av läkemedlet (se avsnitt 4.4).

### *Återinsättande av behandling*

Om behandlingsuppehållet sedan senaste dos överstigit 2 dagar skall behandlingen återinsättas med 12,5 mg, som ges en eller två gånger första dagen. Om denna dos tolereras väl kan det vara möjligt att titrera dosen till terapeutisk nivå snabbare än som rekommenderas vid den initiala behandlingen. Återtitrering skall dock ske med yttersta försiktighet hos sådana patienter som fått andnings- eller hjärtstillestånd vid den initiala dositeringen (se avsnitt 4.4) men hos vilka det lyckades att titrera till en terapeutisk dos.

### *Psykotiska besvär som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats*

#### *Startdos*

Startdosen får inte överstiga 12,5 mg/dag och bör ges på kvällen. Efterföljande dosökningar skall göras med 12,5 mg åt gången med högst två dosökningar per vecka upp till maximalt 50 mg, vilket är den dos som skall uppnås först i slutet av andra veckan. Den totala dagsdosen ges med fördel som en enstaka dos på kvällen.

#### *Terapeutiskt dosintervall*

Den effektiva dosen ligger i genomsnitt mellan 25 och 37,5 mg per dag. Om behandling i minst en vecka med dosen 50 mg inte ger tillfredsställande terapeutiskt svar, kan dosen ökas försiktigt med 12,5 mg per vecka.

#### *Maximaldos*

Dosen 50 mg per dag skall endast undantagsvis överskridas och den maximala dosen 100 mg per dag får aldrig överskridas.

Dosökning skall begränsas eller uppskjutas om ortostatisk hypotension, svår sedering eller förvirring uppkommer. Blodtrycket skall kontrolleras under de första behandlingsveckorna.

#### *Underhållsdos*

När fullständig remission av de psykotiska symptomen varat i minst 2 veckor är det möjligt att öka medicineringen för Parkinsons sjukdom om så erfordras, grundat på motorisk status. Om detta medför att de



psykotiska symptomen återkommer kan Leponex-dosen ökas med 12,5 mg per vecka upp till maximalt 100 mg per dag, givet som en eller två doser (se ovan).

#### *Avslutning av behandlingen*

En gradvis dosreduktion i steg om 12,5 mg under en tid på minst en vecka (företrädesvis två), rekommenderas.

Behandlingen måste avbrytas omedelbart om neutropeni eller agranulocytos (se avsnitt 4.4) uppkommer. I en sådan situation är noggrann psykiatrisk övervakning av patienten viktig eftersom symptomen kan återkomma snabbt.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt leverfunktion*

Leponex bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion tillsammans med regelbunden övervakning av leverfunktionstester (se avsnitt 4.4).

##### *Pediatrisk population*

Inga pediatrika studier har utförts. Säkerhet och effekt för Leponex för barn och ungdomar under 16 år har ännu inte fastställts. Det ska inte ges till denna grupp förrän ytterligare data finns tillgängliga.

##### *Patienter 60 år och äldre*

En mycket låg dos (en engångsdos på 12,5 mg den första dagen) rekommenderas vid initiering av behandlingen. Efterföljande dosökningar bör begränsas till 25 mg/dag.

#### Administreringssätt

Leponex administreras oralt.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter som inte kan genomgå regelbundna blodbildskontroller.
- Toxisk eller idiosynkratisk granulocytopeni/agranulocytos i anamnesen (med undantag av granulocytopeni/agranulocytos från tidigare kemoterapi).
- Leponex-framkallad agranulocytos i anamnesen.
- Behandling med Leponex får inte påbörjas samtidigt med substanser som potentiellt kan orsaka agranulocytos; samtidig användning av depåneuroleptika avrådes.
- Försämrad benmärgsfunktion.
- Okontrollerad epilepsi.
- Alkohol- och toxiskt utlösta psykosor, läkemedelsförgiftningar, komatösa tillstånd.
- Cirkulationskollaps och/eller CNS-depression av olika orsaker.
- Allvarlig njur- eller hjärtsjukdom (t.ex. myokardit).
- Aktiv leversjukdom med illamående, anorexi eller gulsot; progredierande leversjukdom, leversvikt.
- Paralytisk ileus.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Agranulocytos

Leponex kan orsaka agranulocytos. Incidensen och risken för dödligt förlopp av agranulocytos har avtagit markant sedan kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter infördes. Följande försiktighetsåtgärder är därför obligatoriska och skall följas i enlighet med de officiella rekommendationerna.

På grund av riskerna med Leponex skall dess användning begränsas till patienter för vilka det är indicerat enligt avsnitt 4.1 och:

- som initialt har normala leukocytvärden, [antal vita blodkroppar  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) och totalantalet på neutrofila granulocyter  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )], och
- hos vilka kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter kan utföras varje vecka under de första 18 veckorna och därefter åtminstone var fjärde vecka så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med Leponex.

Innan klozapinbehandlingen insättes skall patienten genomgå blodbildskontroll (se ”agranulocytos”) samt anamnes upptas och en vanlig läkarundersökning genomförs. Patienter med tidigare hjärtsjukdom eller onormala hjärtfynd vid kroppsundersökning skall remitteras till specialist för ytterligare undersökning som skulle kunna omfatta EKG och patienten skall behandlas endast om nyttan klart överväger riskerna (se avsnitt 4.3). Innan behandling inleds skall behandlande läkare överväga att utföra EKG.

Säkerhetsåtgärderna som måste följas fullständigt av förskrivande läkare.

Innan behandling inleds måste läkaren försäkra sig om att patienten inte tidigare haft någon hematologisk biverkning av klozapin, som kräver att behandlingen avbröts. Leponex bör inte förskrivas i större mängd än vad som förbrukas mellan två blodkontroller.

Behandlingen måste omedelbart avbrytas om antingen antalet vita blodkroppar är mindre än  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) eller totalvärdet på neutrofila granulocyter är mindre än  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), vid något tillfälle under behandlingen. För patienter där behandlingen avbrutits av någon av dessa anledningar får inte på nytt exponeras för Leponex.

Vid varje besök måste patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon form av infektion utbryter. Särskilt skall man vara uppmärksam på influensaliknande symptom som feber eller halsont och andra tecken på infektion, som kan tyda på neutropeni. Information skall ges till patienter och vårdgivare om att blodkontroll genast skall göras vid sådana symptom. Förskrivande läkare rekommenderas föra in patienternas blodvärden i journalen och att vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienterna av misstag åter utsätts för läkemedlet.

Patienter som tidigare haft primär benmärgssjukdom kan behandlas endast om nyttan uppväger riskerna. Dessa patienter skall noggrant undersökas av hematolog innan behandling med Leponex startas.

Patienter som har lågt antal vita blodkroppar på grund av benign etnisk neutropeni, skall ägnas speciell uppmärksamhet. Leponex-behandling hos denna grupp bör starta först efter överenskommelse med hematolog.

#### Kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter

Kontroll av antalet vita blodkroppar och differentialräkning måste utföras inom 10 dagar före behandling med Leponex, för att säkerställa att endast patienter med normalt antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter [antal vita blodkroppar  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) och totalantalet neutrofila granulocyter  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ )], får Leponex. Efter behandlingens insättande skall kontroll av antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter utföras och kontrolleras varje vecka under de första 18 veckorna och därefter minst var fjärde vecka.

Kontrollen skall fortsätta så länge behandlingen pågår samt ytterligare 4 veckor efter avslutad behandling med Leponex eller tills hematologisk återhämtning har inträtt (se nedan ”Lågt antal vita blodkroppar/totalantalet neutrofila granulocyter”). Vid varje besök skall patienten påminnas om att omedelbart kontakta behandlande läkare om någon infektion, feber, halsont eller andra influensaliknande symptom utbryter. Blodkontroll (antal vita blodkroppar och differentialräkning) måste utföras omedelbart om några tecken eller symptom på infektion uppkommer.

### Lågt antal vita blodkroppar/totalantalet på neutrofila granulocyter

Om antalet vita blodkroppar sjunker till värden mellan  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) och  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) eller totalantalet neutrofila granulocyter sjunker till mellan  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) och  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ), måste hematologisk utredning göras minst två gånger per vecka tills patientens värde på vita blodkroppar och totalantalet på neutrofila granulocyter stabiliserats inom intervallet  $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$  ( $3,0\text{--}3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) respektive  $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$  ( $1,5\text{--}2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) eller högre.

Leponex-behandlingen skall omedelbart avbrytas om antalet vita blodkroppar är mindre än  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) under behandlingen eller totalantalet neutrofila granulocyter är mindre än  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ). Blodbildskontroll skall därefter göras dagligen och patienterna skall noga observeras så att eventuella influensaliknande symptom eller andra symptom, som tyder på infektion, upptäcks. För att säkerställa blodvärdena rekommenderas att utföra två blodkroppsräkningar under två på varandra följande dagar. Leponex-behandlingen skall dock avbrytas efter den första blodkroppsräkningen.

Efter Leponex-behandlingen avbrutits krävs hematologisk utredning tills blodkroppsvärdena återgått till de normala.

**Tabell 1**

Antal blodkroppar		Åtgärd
Vita/ $\text{mm}^3$ (/l)	Abs neutrofiler/ $\text{mm}^3$ (/l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Behandlingen kan fortsätta
Mellan 3000 och 3500 ( $\geq 3,0 \times 10^9$ och $\leq 3,5 \times 10^9$ )	Mellan 1500 och 2000 ( $\geq 1,5 \times 10^9$ och $\leq 2,0 \times 10^9$ )	Behandlingen kan fortsätta. Kontrollera blodvärdena två gånger per vecka tills de stabiliserats eller ökar
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Behandlingen skall omedelbart avbrytas. Kontrollera blodvärdena dagligen tills de är normala, övervaka patienten med avseende på infektion. Patienten får ej på nytt exponeras för klozapin.

**Om Leponex har utsatts och antalet vita blodkroppar fortsätter sjunka under  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) eller absolutvärdet på neutrofila granulocyter sjunker under  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/\text{l}$ ) skall en erfaren hematolog involveras i behandlingen.**

### Terapiavbrott av hematologiska skäl

Patienter hos vilka behandlingen med Leponex avbrutits på grund av lågt antal vita blodkroppar eller lågt totalantal neutrofila granulocyter (se ovan) får inte på nytt exponeras för Leponex.

Förskrivande läkare rekommenderas att införa patienternas blodvärden i journalen och att vidta nödvändiga åtgärder för att förhindra att patienterna av misstag åter utsätts för läkemedlet.

### Terapiavbrott av andra skäl

Patienter som har intagit Leponex i mer än 18 veckor och som gjort ett uppehåll på mer än 3 dagar men mindre än 4 veckor, bör kontrolleras varje vecka på antal vita blodkroppar och totalantalet neutrofila granulocyter i ytterligare 6 veckor. Om inga onormala värden observeras kan man återgå till kontroller med som längst 4 veckors intervall. Om avbrottet har varat 4 veckor eller längre är kontroller varje vecka under de följande 18 veckorna nödvändigt och dosen bör åter titreras (se avsnitt 4.2).

## Andra försiktighetsåtgärder

### Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med sällsynt förekommande ärftliga problem såsom galaktosintolerans, total laktasbrist eller malabsorption av glukos-galaktos bör inte inta detta läkemedel.

### Eosinofili

Leponex-behandlingen rekommenderas avbrytas vid **eosinofili**, om eosinofilvärdet stiger över 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l). Behandlingen får återinsättas endast om eosinofilvärdet sjunkit under 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l).

### Trombocytopeni

Leponex-behandlingen rekommenderas avbrytas vid **trombocytopeni**, om trombocytvärdet sjunker under 50 000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

### Kardiovaskulär sjukdom

**Ortostatisk hypotension**, med eller utan synkope, kan uppträda under behandling med Leponex. I sällsynta fall kan kollapsen vara djup och åtföljas av hjärt- och andningsstillestånd. Sådana reaktioner är vanligare vid samtidigt intag av bensodiazepiner eller andra psykofarmaka (se avsnitt 4.5) och under den initiala dositeringen i samband med snabb dosökning. I mycket sällsynta fall kan de också uppträda redan efter första dosen. Därför fordras noggrann övervakning då patienterna börjar medicineringen med Leponex. Blodtryckskontroll i både stående och liggande ställning erfordras under de första veckornas behandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Vid analys av säkerhetsdatabasen fann man att användning av Leponex kan vara förenad med en ökad risk för **myokardit**, särskilt, men inte begränsat till, de första två behandlingsmånaderna. Vissa av dessa fall har varit fatala. **Perikardit/perikardiell utgjutning** och **kardiomyopati** har också rapporterats i samband med Leponex-användning. Även dessa inkluderar dödsfall. Myokardit eller kardiomyopati skall misstänkas hos patienter som får ihållande takykardi i vila, särskilt under de första 2 månaderna och/eller hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken på hjärtsvikt (t.ex. oförklarlig trötthet, dyspné, takypné) eller symptom som liknar hjärtinfarkt. Andra symptom som kan uppträda, förutom de nämnda, är influensaliknande symptom. Om myokardit eller kardiomyopati misstänks skall Leponex-behandlingen omedelbart avbrytas och patienten skall genast remitteras till kardiolog.

Hos patienter som diagnostiseras med kardiomyopati under behandling med Leponex finns en risk att utveckla mitralklaffinsufficiens. Mitralklaffinsufficiens har rapporterats hos fall av kardiomyopati relaterad till behandling med Leponex. Dessa fall av mitralklaffinsufficiens rapporterades antingen som mild eller måttlig mitral regurgitation på tvådimensionell ekokardiografi (2D-eko) (se avsnitt 4.8).

Patienter som fått klozapininducerad myokardit får inte på nytt exponeras för Leponex.

### Myokardinfarkt

Det finns rapporter efter godkännandet för försäljning på **myokardinfarkt** inkluderande dödsfall. Orsakssambanden var svårbedömda i de flesta av dessa fall pga. allvarliga underliggande hjärtsjukdomar och rimliga alternativa orsaker.

### QT-intervallförlängning

I likhet med andra neuroleptika, är det tillrådligt med försiktighet för patienter med känd kardiovaskulär sjukdom eller tidigare **QT-förlängning** i familjen.

I likhet med andra neuroleptika, ska försiktighet iakttagas när klozapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QT<sub>c</sub>-intervallet.

### Cerebrovaskulära biverkningar

Ungefär en tre gånger ökad risk för **cerebrovaskulära biverkningar** har setts i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier hos dementa patienter som behandlats med atypiska neuroleptika.

Mekanismen bakom denna ökade risk är inte känd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra neuroleptika eller andra patientpopulationer. Klozapin ska användas med försiktighet till patienter med riskfaktorer för stroke.

#### Risk för tromboembolism

Eftersom Leponex-behandling har satts i samband med uppkomst av **tromboembolism**, ska immobilisering undvikas. Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats för neuroleptiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med neuroleptika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med Leponex och preventiva åtgärder bör insättas.

#### Kramper

Patienter med epilepsi i anamnesen skall noggrant observeras under Leponex-behandlingen, eftersom kramper har rapporterats och dessa är dosrelaterade. I sådana fall skall dosen reduceras (se avsnitt 4.2) och vid behov skall antiepileptika insättas.

#### Antikolinerga effekter

Leponex har en antikolinerg verkan som kan ge biverkningar i hela kroppen. Vid **prostataförstoring** och **trång kammarvinkelglaukom** fordras noggrann övervakning. Leponex har, sannolikt på grund av dess antikolinerga egenskaper, satts i samband med varierande grad av **försämrad tarmperistaltik**, från **förstoppning till tarmobstruktion, fekal impaktion, paralytisk ileus, megakolon och intestinalt infarkt/ischemi** (se avsnitt 4.8). I sällsynta fall har de haft dödlig utgång. Särskild försiktighet krävs för de patienter som samtidigt får läkemedel som kan orsaka förstoppning (speciellt sådana med antikolinerga egenskaper som neuroleptika, antidepressiva och medel vid parkinsonism). Även hos patienter som tidigare haft sjukdom i kolon eller genomgått operation i nedre delen av buken skall försiktighet iakttas, eftersom dessa tillstånd kan förvärra situationen. Det är av yttersta vikt att förstoppning uppmärksammas och behandlas aktivt.

#### Feber

Övergående **temperaturstegring**, med temperatur över 38 °C, och med högst frekvens inom de första 3 veckorna, kan uppträda under behandling med Leponex. Feberreaktionen är i allmänhet benign. Någon gång kan den åtföljas av en ökning eller sänkning av antalet vita blodkroppar. Patienter med feber skall noggrant undersökas för att utesluta en potentiell, bakomliggande infektion eller utveckling av agranulocytos. Vid hög feber bör man överväga möjligheten av **malignt neuroleptikasyndrom (NMS)**. Om diagnosen NMS kan bekräftas ska behandling med Leponex avbrytas omedelbart och lämpliga medicinska åtgärder ska sättas in.

#### Fall

Leponex kan orsaka anfall, somnolens, postural hypotension, motorisk och sensorisk instabilitet, vilket kan leda till fall och följaktligen frakturer eller andra skador. För patienter med sjukdomar, tillstånd eller mediciner som kan förvärra dessa effekter, bör en komplett fallriskbedömning utföras vid initiering av antipsykotisk behandling och återkommande för patienter med långvarig antipsykotisk behandling.

#### Metabola förändringar

Atypiska neuroleptika, inklusive Leponex, har satts i samband med metabola förändringar som kan öka den kardiovaskulära/cerebrovaskulära risken. Dessa metabola förändringar kan inkludera hyperglykemi, dyslipidemi och viktökning. Även om atypiska neuroleptika kan ge vissa metabola förändringar så har varje läkemedel i klassen sin egen specifika profil.

#### *Hyperglykemi*

Försämrad glukostolerans och/eller utveckling eller förvärring av diabetes mellitus har rapporterats i sällsynta fall under behandling med klozapin. Mekanismen för detta potentiella samband har ännu inte fastställts. Mycket sällsynta fall av allvarlig hyperglykemi med ketoacidosis eller hyperosmolär koma har beskrivits hos patienter, som inte tidigare haft hyperglykemi. Några av dessa har haft dödlig utgång. De uppföljningsdata som finns tillgängliga, visar att utsättande av klozapin i de flesta fall resulterade i återgång till normal glukostolerans och att återinsättande av klozapin resulterade i att glukostoleransen på nytt

försämrades. Patienter med en fastställd diagnos för diabetes mellitus som har startat behandling med atypiska neuroleptika bör regelbundet kontrolleras med avseende på försämrad glukoskontroll. Patienter med riskfaktorer för diabetes mellitus (t.ex. fetma, diabetes i släkten) som startar en behandling med atypiska neuroleptika bör genomgå ett fastande blodglukostest i början av behandlingen och periodvis under behandlingen. Patienter som utvecklar symptom på hyperglykemi under behandling med atypiska neuroleptika bör genomgå ett fastande blodglukostest. I vissa fall har hyperglykemin försvunnit när behandlingen med den atypiska neuroleptikan har avbrutits; vissa patienter har dock krävt en fortsatt diabetesbehandling trots avbruten behandling av det misstänka läkemedlet. Utsättande av klozapin bör övervägas hos patienter där aktiv medicinsk vård av hyperglykemin har misslyckats.

#### *Dyslipidemi*

Oönskade förändringar i lipider har observerats hos patienter behandlade med atypiska neuroleptika, inklusive Leponex. Klinisk övervakning, inklusive bedömning av utgångsvärden samt regelbundna uppföljande bedömningar av lipider rekommenderas för patienter som använder klozapin.

#### *Viktökning*

Viktökning har observerats vid användandet av atypiska neuroleptika, inklusive Leponex. Klinisk kontroll av vikten rekommenderas.

#### ”Rebound”, utsättningseffekter

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats när klozapinintag har avbrutits abrupt, därför rekommenderas långsam utsättning. Om abrupt avbrytande är nödvändigt (t.ex. på grund av leukopeni), skall patienten noga observeras med avseende på återkommande psykotiska symptom och symptom som kan hänföras till kolinerg ”rebound”, som t.ex. riklig svettning, huvudvärk, illamående, kräkning och diarré.

#### Särskilda populationer

##### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med stabil leversjukdom kan erhålla Leponex, men leverfunktionstest bör tas regelbundet. Leverfunktionstest skall tas på patienter som under Leponex-behandlingen får symptom som kan tyda på **leverdysfunktion**, t.ex. illamående, kräkningar och/eller anorexi. Om de ökade värdena är kliniskt betydelsefulla (mer än 3 gånger den övre normalgränsen) eller om symptom på gulstot uppkommer måste behandlingen med Leponex avslutas. Behandlingen kan endast återinsättas (se ”Återinsättande av behandling” i avsnitt 4.2) om leverfunktionsvärdena återgått till de normala. I sådana fall skall leverfunktionen efter återinsättandet av Leponex noga följas.

##### *Patienter 60 år och äldre*

En lägre startdos rekommenderas till patienter 60 år och äldre (se avsnitt 4.2).

Ortostatisk hypotension kan uppkomma vid Leponex-behandling och fall av takykardi, som kan vara ihållande, har rapporterats. Patienter 60 år och äldre, särskilt de som har nedsatt kardiovaskulär funktion, kan vara mer känsliga för dessa effekter.

Patienter 60 år och äldre kan också vara speciellt känsliga för de antikolinerga effekterna av Leponex, som t.ex. urinretention och förstoppning.

##### Ökad dödlighet hos äldre med demens:

Data från två stora observationsstudier visade att äldre patienter med demens som behandlas med antipsykotika har en något ökad dödlighet jämfört med dem som inte behandlas. Tillgängliga data är otillräckliga för att ge en säker uppskattning av risken och orsaken till denna.

Leponex är inte godkänd för behandling av demensrelaterade beteendestörningar.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Kontraindikation vid samtidig användning

Substanser som är kända för att hämma benmärgen skall inte användas samtidigt med Leponex (se avsnitt 4.3).

Neuroleptika i depåform (som har en myelosuppressiv potential) skall inte användas samtidigt med Leponex, eftersom de inte kan avlägsnas snabbt från kroppen vid tillfällen då detta är nödvändigt, t.ex. neutropeni (se avsnitt 4.3).

Alkohol skall inte intas samtidigt med Leponex på grund av potentiering av den sedativa effekten.

### Försiktighetsåtgärder inklusive dosjustering

Leponex kan förstärka de centralnervösa effekterna av CNS-depressiva läkemedel, som t.ex. narkotika, antihistaminer och bensodiazepiner. Särskild försiktighet tillråds då Leponex insättes hos patienter som får bensodiazepin eller något annat psykofarmaka. Dessa patienter kan ha en ökad benägenhet för cirkulationskollaps, som i sällsynta fall kan vara djup, och leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd. Det är inte klarlagt om hjärt- eller andningskollaps kan förebyggas genom dosjustering.

Det är också viktigt att iaktta försiktighet vid samtidig administrering av substanser som har antikolinerga, hypotensiva eller andningsdepressiva effekter, då dessa läkemedel kan ge additiva effekter.

På grund av de anti-alfaadrenerga egenskaperna kan Leponex reducera den blodtryckshöjande effekten av noradrenalin eller andra viktiga alfa-adrenergika och upphäva pressoreffekten av adrenalin.

Samtidig administrering av substanser, som hämmar cytokrom P450-isoenzymernas aktivitet, kan öka plasmanivåerna av klozapin och dosen av klozapin kan behöva reduceras för att förhindra biverkningar. Detta är viktigt främst för hämmare av CYP1A2 såsom koffein (se nedan), perazin och den selektiva serotoninåterupptagshämmaren fluvoxamin. Vissa av de andra selektiva serotoninåterupptagshämmarna som fluoxetin, paroxetin och i mindre utsträckning sertralin är CYP2D6-hämmare och därmed är interaktioner med klozapin mindre sannolika. Farmakokinetiska interaktioner med CYP3A4-hämmare såsom azol-antimykotika, cimetidin, erytromycin och proteashämmare är också mindre sannolika, även om vissa interaktioner har rapporterats. Hormonella preventivmedel (inklusive kombinationer av östrogen och progesteron eller enbart progesteron) är hämmare av CYP1A2, CYP3A4 och CYP2C19. Initiering eller utsättning av hormonella preventivmedel kan därför kräva individuell dosjustering av klozapin. Eftersom plasmakoncentrationerna av klozapin ökar vid koffeintag (1A2) och minskar med nästan 50 % efter en 5 dagar koffeinfri period, kan ändring av klozapindosen vara nödvändig, då kaffevanorna förändras. Vid plötsligt rökavbrott kan plasmakoncentrationen av klozapin stiga och leda till ökade biverkningar.

Interaktion mellan citalopram och klozapin har rapporterats, vilket innebär att det kan finnas en ökad risk för biverkningar associerade till klozapin. Bakgrunden till denna interaktion har inte fullständigt klarlagts.

Samtidig administrering av substanser som inducerar cytokrom P450-enzymerna kan reducera plasmanivåerna av klozapin och leda till minskad effekt. Substanser som inducerar cytokrom P450-aktiviteten och där interaktioner med klozapin rapporterats innefattar t.ex. karbamazepin (får inte användas samtidigt som klozapin på grund av dess myelosuppressiva potential), fenytoin och rifampicin. Kända inducerare av CYP1A2 såsom omeprazol, kan medföra minskade klozapinnivåer. Potentialen för minskad effekt av klozapin bör tas hänsyn till när denna typ av inducerare används i kombination med klozapin.

### Övrigt

Samtidig administrering av litium eller andra CNS-aktiva läkemedel kan öka risken för utveckling av malignt neuroleptikasyndrom (NMS).

Sällsynta, men allvarliga fall av kramper, däribland uppkomst av kramper hos patienter som inte är epileptiker och enstaka fall av delirium, har rapporterats då Leponex gavs samtidigt med valproinsyra. Dessa effekter kan bero på en farmakodynamisk interaktion, vars mekanism inte har fastställts.

Försiktighet tillråds hos patienter som samtidigt får behandling med andra läkemedel, vilka antingen är hämmare eller inducerare av cytokrom P450-isoenzymer. Inga kliniskt relevanta interaktioner har ännu observerats för tricykliska antidepressiva, fentiaziner och klass Ic-antiarytmika, alla kända för att binda till cytokrom P450 2D6.

I likhet med andra neuroleptika skal försiktighet iakttagas när klozapin förskrivs med läkemedel som är kända för att öka QT<sub>c</sub> intervallet eller som orsakar elektrolytobalans.

Hänvisning till de läkemedelsinteraktionerna som anses vara de viktigaste med Leponex finns i Tabell 2 nedan (detta är inte en fullständig lista).

**Tabell 2:** Hänvisning till de vanligaste läkemedelsinteraktionerna med Leponex

Läkemedel	Interaktioner	Kommentarer
Benmärgssuppressiva (t.ex. karbamazepin, kloramfenikol), sulfonamider (t.ex. ko-trimoxazol), pyrazolon-analgetika (t.ex. phenylbutazon), penicillamin, cytotoxiska medel och långverkande depotinjektioner med neuroleptika	Interagerar genom att öka risken och/eller allvarlighetsgraden av benmärgsdepression	Leponex <b>får inte användas</b> samtidigt med andra medel som har en välkänd förmåga att supprimera benmärgsfunktion (se avsnitt 4.3)
Bensodiazepiner	Samtidig användning kan öka risken för cirkulatorisk kollaps, vilket kan leda till hjärt- och/eller andningsstillestånd	Även om förekomsten är sällsynt, tillråds försiktighet vid användande av dessa läkemedel tillsammans. Rapporter antyder att andningsdepression och kollaps mest sannolikt uppträder i kombinations-behandlingens början eller när Leponex läggs till en etablerad bensodiazepin-behandling.
Antikolinergika	Leponex potentierar effekten av dessa läkemedel genom additiv antikolinerg aktivitet.	Observera patienter med avseende på antikolinergiska biverkningar t.ex. konstipation, i synnerhet vid användning för att avhjälpa hypersalivering
Blodtryckssänkande läkemedel	Leponex kan potentiära den blodtryckssänkande effekten av dessa läkemedel på grund av sin sympatomimetiska antagonistiska effekt	Försiktighet tillrådes om Leponex används samtidigt som blodtryckssänkande medel. Patienter skall upplysas om risken för hypotension, i synnerhet under dositreringens initiala period.
Alkohol, MAO-hämmare, CNS dämpande, inklusive narkotiska preparat och bensodiazepiner	Förstärkta centrala effekter. Additiv CNS-dämpande effekt och störningar på kognitiva och motoriska funktioner vid användning i kombination med dessa substanser	Försiktighet tillrådes om Leponex används samtidigt som andra CNS-aktiva medel. Upplys patienter om tänkbara additiva sedativa effekter och råd dem att inte köra fordon eller handha maskiner.



Substanser med hög grad av proteinbindning (t.ex. warfarin och digoxin)	Leponex kan orsaka en ökning i plasmakoncentration hos dessa på grund av konkurrens om bindning till plasmaproteiner	Patienter skall övervakas med avseende på uppkomst av biverkningar som förknippas med dessa substanser, och den proteinbundna substansen skall dosjusteras vid behov.
Fenytoin	Tillägg av fenytoin till Leponex läkemedelsbehandling kan ge en minskning av klozapins plasmakoncentration.	Om fenytoin måste användas, skall patienten noggrant övervakas med avseende på försämring eller recidiv av psykotiska symptom
Litium	Samtidig användning kan öka risken för att utveckla maligt neuroleptika-syndrom (NMS)	Var uppmärksam på tecken och symptom på NMS
CYP1A2 inducerare (t.ex. omeprazol)	Samtidig användning kan minska klozapins plasmakoncentration.	Risk för minskad effektivitet av klozapin bör beaktas.
CYP1A2 inhibitorer t.ex. fluvoxamin, koffein, ciprofloxacin, perazin eller hormonella preventivmedel (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samtidig användning kan öka klozapins plasmakoncentration.	Risk för ökning av biverkningar. Försiktighet krävs också vid avbrytande av samtidig behandling med CYP1A2 eller CYP3A4 inhiberande läkemedel, då detta kan resultera i sänkta klozapinnivåer. Effekten för CYP2C19-inhibition kan vara minimal.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns begränsade kliniska data rörande gravida kvinnor som behandlats med klozapin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vid graviditet, embryonal/foster- utveckling, förlossning, eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor skall ske med försiktighet.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive Leponex) under graviditetens sista trimester löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala och/eller utsättningssymtom som kan variera i allvarlighetsgrad och duration efter födseln. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller ätsvårigheter. Nyfödda bör därför övervakas noga.

##### Amning

Djurstudier tyder på att klozapin utsöndras i bröstmjolk och har en effekt på barn som ammas. Därför skall kvinnor som ammar inte ta Leponex.

##### Fertilitet

Data avseende effekterna av klozapin på fertiliteten hos människa är begränsade och ofullständiga. Hos han- och honrättor påverkades inte fertiliteten vid administrering av upptill 40 mg/kg klozapin, vilket motsvarar en dos hos människa på 6,4 mg/kg eller ungefär en tredjedel av högsta tillåtna vuxendos.

##### Kvinnor i fertil ålder

Byte från andra neuroleptika till Leponex kan resultera i en återgång till normala menstruationer. Lämplig antikonnptionsmetod bör därför användas av kvinnor i fertil ålder.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På grund av den sedativa effekten av Leponex och lägre kramptröskel skall bilkörning eller handhavande av maskiner undvikas, särskilt under de första behandlingsveckorna.

## 4.8 Biverkningar

### Summering av säkerhetsprofilen

Biverkningsprofilen är till övervägande del förutsägbar från dess farmakologiska egenskaper. Ett viktigt undantag är dess benägenhet att ge upphov till agranulocytos (se avsnitt 4.4). På grund av denna risk är användningen begränsad till terapieresistent schizofreni och psykotiska besvär, som uppkommit under behandling av Parkinsons sjukdom, i de fall där standardbehandling har misslyckats. Blodkontroller utgör en väsentlig del i vården av patienter som får klozapin, men läkaren bör också känna till andra sällsynta men allvarliga biverkningar för att förhindra morbiditet och mortalitet. Vissa av dessa kan endast diagnostiseras i tidigt stadium efter noggrann observation och intervju av patienten.

De allvarligaste erfarna biverkningarna med klozapin är agranulocytos, kramper, kardiovaskulära effekter och feber (se avsnitt 4.4). De vanligaste biverkningarna är dåsighet/sedering, yrsel, takykardi, förstoppning och hypersalivation.

Data från kliniska studier visade att behandlingen avbröts hos en varierande andel av klozapinbehandlade patienter (från 7,1%–15,6%) till följd av en biverkan, inkluderat enbart de biverkningar som rimligtvis kunde vara kopplat till klozapin. De vanligare händelserna som ansågs vara orsak till en avbruten behandling var leukopeni, somnolens, yrsel (exkl. vertigo) och psykotiska besvär.

### Sjukdomstillstånd i blodet och det lymfatiska systemet

Utveckling av granulocytopeni och agranulocytos är en risk som föreligger vid användning av Leponex. Agranulocytos är vanligen reversibel vid utsättning men kan orsaka sepsis och kan vara fatal. Eftersom omedelbart avbrytande av behandlingen är nödvändig för att förhindra utveckling av livshotande agranulocytos är kontroll av antalet vita blodkroppar obligatorisk (se avsnitt 4.4). Tabell 3 nedan sammanfattar den uppskattade incidensen av agranulocytos under olika perioder av Leponex-behandlingen.

**Tabell 3:** Uppskattad incidens av agranulocytos<sup>1</sup>

Behandlingsperiod	Incidens av agranulocytos per 100 000 observerade personveckor <sup>2</sup>
Vecka 0–18	32,0
Vecka 19–52	2,3
Vecka 53+ och uppåt	1,8

<sup>1</sup> Resultat från UK Clozaril Patient Monitoring Service livstidsregisterstudie mellan 1989 och 2001.

<sup>2</sup> Person-tid är summan av enskilda tidsenheter som patienterna i registret har exponerats för Leponex innan agranulocytos påvisades. Till exempel, 100 000 personveckor kan ha observerats för 1 000 patienter som var i registret i 100 veckor ( $100 \times 1\,000 = 100\,000$ ), eller för 200 patienter som var i registret i 500 veckor ( $200 \times 500 = 100\,000$ ) innan agranulocytos påvisades.

Den kumulativa incidensen av agranulocytos i UK Clozaril Patient Monitoring Scheme livstidsregister (0–11,6 år mellan 1989 och 2001) är 0,78 %. Majoriteten av fallen (ungefär 70 %) inträffar inom de första 18 behandlingsveckorna.

### Nutritionsrubbningar och ämnesomsättningssjukdomar

Nedsatt glukostolerans och/eller utveckling eller exacerbation av diabetes mellitus har i sällsynta fall rapporterats under behandling med klozapin. Allvarlig hyperglykemi, som ibland har gett upphov till ketoacidosis/hyperosmolär koma, har i mycket sällsynta fall rapporterats för patienter som tidigare inte haft hyperglykemi. Glukosnivåerna normaliserades hos de flesta patienter efter det att Leponex-behandlingen avbrutits och i några fall återkom hyperglykemin när behandlingen åter insattes. De flesta patienterna hade

riskfaktorer för icke-insulinberoende diabetes mellitus, men hyperglykemi har också dokumenterats för patienter med icke kända riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

#### Sjukdomar i nervsystemet

Mycket vanliga biverkningar är dåsighet/sedering och yrsel.

Leponex kan orsaka EEG-förändringar som kan anta ”spike and wave” utseende. En dosberoende sänkning av kramptröskeln kan framkalla myokloniska ryck eller generell kramp. Dessa symptom är vanligare vid snabb dosökning och hos patienter med epilepsi. I dessa fall skall dosen reduceras och vid behov skall antiepileptika insättas. Karbamazepin skall undvikas på grund av risk för benmargssuppression. För andra antiepileptika bör man beakta risken för farmakokinetiska interaktioner. I sällsynta fall kan patienter som behandlas med Leponex få delirium.

Tardiv dyskinesi har rapporterats mycket sällsynt hos patienter som tar Leponex och som tidigare har behandlats med andra neuroleptika. Patienter som utvecklat tardiv dyskinesi med andra neuroleptika har förbättrats med Leponex-behandling.

#### Hjärtsjukdomar

Takykardi och postural hypotension, med eller utan synkope, kan förekomma, särskilt under de första behandlingsveckorna. Prevalensen och svårighetsgraden av hypotensionen påverkas av hastigheten och storleken på dositeringen. Cirkulationskollaps som en följd av kraftig hypotension, har rapporterats för Leponex, särskilt i samband med aggressiv titrering. Detta kan leda till allvarliga konsekvenser som hjärt- och andningsstillestånd.

En minoritet av Leponex-behandlade patienter får EKG-förändringar liknande de som ses med andra neuroleptika. Dessa förändringar omfattar ST-sänkning och utplaning eller inversion av T-vågen, vilka normaliseras efter utsättande av Leponex. Den kliniska betydelsen av dessa förändringar är oklar. Sådana avvikelser har dock observerats hos patienter med myokardit, vilket därför skall tas i beaktande.

Enstaka fall av hjärtarytmi, perikardit/perikardiell utgjutning och myokardit har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. Den övervägande delen av myokarditfallen inträffade under de 2 första månaderna av behandlingen. Kardiomyopati uppträdde i allmänhet senare under behandlingen.

I vissa fall av myokardit (cirka 14%) och perikardit/perikardiell utgjutning har även eosinofili rapporterats. Det är dock inte känt om eosinofili är en tillförlitlig prediktor av kardit.

Symptomen på myokardit eller kardiomyopati omfattar ihållande takykardi i vila, hjärtklappning, arytmier, bröstsmärta och andra tecken på hjärtsvikt (t ex oförklarlig trötthet, dyspné, takypné), eller symptom som efterliknar myokardinfarkt. Utöver de nämnda kan också influensaliknande symptom förekomma.

Det är känt att plötslig, oförklarad död kan inträffa bland psykiatriska patienter som får konventionell antipsykotisk behandling men också hos obehandlade patienter. Sådana dödsfall har i mycket sällsynta fall rapporterats hos patienter som fått Leponex.

#### Kärlsjukdomar

Sällsynta fall av tromboembolism har rapporterats.

#### Sjukdomar i andningsorganen

Andningsdepression eller andningsstillestånd, med eller utan cirkulationskollaps, har inträffat i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Mag-tarmkanalens sjukdomar

Mycket vanliga biverkningar är förstoppning och hypersalivation. Illamående och kräkningar är vanliga biverkningar. Ileus har observerats i mycket sällsynta fall (se avsnitt 4.4). Sällsynta fall av dysfagi har

observerats vid behandling med Leponex. Aspiration av intagen föda kan inträffa hos patienter med dysfagi eller som en följd av akut överdosering.

#### Lever- och gallsjukdomar

Förhöjda leverenzymvärden, vilka är övergående och asymptomatiska, kan förekomma. Hepatit och kolestatisk gulsot har observerats i sällsynta fall. Mycket sällsynta fall av fulminant levernekros har rapporterats. Om gulsot utvecklas skall Leponex utsättas (se avsnitt 4.4). Sällsynta fall av akut pankreatit har inträffat.

#### Njursjukdomar

Enstaka fall av akut interstitiell nefrit har rapporterats i samband med Leponex-behandling.

#### Sjukdomar i reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta fall av priapism har rapporterats.

#### Allmänna symptom

Fall av malignt neuroleptika-syndrom (NMS) har observerats hos patienter som fått Leponex enbart eller tillsammans med litium eller andra CNS-aktiva läkemedel.

Akuta utsättningsreaktioner har rapporterats (se avsnitt 4.4).

#### Biverkningstabell:

Tabellen nedan (Tabell 4) sammanfattar de ackumulerade biverkningarna som rapporterats spontant eller i de kliniska studierna.

**Tabell 4:** Frekvens biverkningar under behandling med Leponex, uppskattad från spontanrapporter eller från kliniska studier

Biverkningarna grupperas under frekvensrubriker enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Infektioner och infestationer</b> Ingen känd frekvens:	Sepsis*
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Leukopeni/minskade halter av vita blodkroppar/neutropeni, eosinifili, leukocytos Agranulocytos Anemi Trombocytopeni, trombocytemi
<b>Immunsystemet</b> Ingen känd frekvens:	Angioödem*, leukocytoklastisk vaskulit*, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*
<b>Endokrina systemet</b> Ingen känd frekvens:	Pseudofeokromocytom*
<b>Metabolism och nutrition</b> Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:	Viktökning Nedsatt glukostolerans, diabetes mellitus, fetma Ketoacidosis, hyperosmolär koma, allvarlig hyperglykemi, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi
<b>Psykiska störningar</b> Vanliga: Mindre vanliga:	Dysartri Dysphemias

Sällsynta:	Rastlöshet, agitation
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Dåsighet/sedering, yrsel Kramper/muskelryckningar/myokloniska ryck, extrapyramidala symptom, akatisi, tremor, rigiditet, huvudvärk Malignt neuroleptikasyndrom Förvirring, delirium Tardiv dyskinesi, tecken på tvångssyndrom Kolinerget syndrom (efter plötsligt avbrytande)*, EEG förändringar*, pleurothotonus*, restless legs syndrom*
<b>Ögon</b>  Vanliga:	Dimsyn
<b>Hjärtat</b>  Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Takykardi EKG-förändringar Cirkulatorisk kollaps, arytm, myokardit, perikardit/perikardiell utgjutning Kardiomyopati, hjärtstillestånd Myokardinfarkt*.*, myokardit*.*, bröstmärtor/angina pectoris*, förmaksflimmer*, palpitationer*, mitralklaffinsufficiens associerad med klozapinrelaterad kardiomyopati*
<b>Blodkärl</b>  Vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Hypertension, posturalhypotension, synkope Tromboembolism Hypotension*, venös tromboembolism
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>  Sällsynta:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Aspiration av intagen föda, pneumoni och nedre luftvägsinfektioner, vilka kan bli fatala, sömnapné syndrom* Andningsdepression/andningsstillestånd Pleural effusion*, nästäppa*
<b>Magtarmkanalen</b>  Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Förstoppning, hypersalivation Illamående, kräkningar, anorexi, muntorrhet Dysfagi Tarmobstruktion/paralytisk ileus/fekal impaktion, förstoring av öronspottkörteln Megacolon*.*, tarminfarkt/ischemi*.*, intestinal nekros*.*, tarmsår*.* och tarmperforering*.*, diarré*, buksmärta/halsbränna/dyspepsi*, kolit*
<b>Lever och gallvägar</b>  Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Förhöjda enzymvärden Pankreatit, hepatit, kolestatisk gulsot Fulminant levernekros Leversteatos*, levernekros*, levertoxicitet*, leverfibros*, levercirros*, leversjukdomar inklusive de hepatiska fall som får livshotande följder såsom leverskada (hepatisk, kolestatisk och blandad), leversvikt som kan vara dödlig och levertransplantation*
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	

Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Hudreaktioner Pigmentstörning*
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Ingen känd frekvens:	Rabdomyolys*, muskelsvaghet*, muskelkramper*, muskelsmärta*, systemisk lupus erythematosus*
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Urininkontinens, urinretention Tubulointerstitiell nefrit Njursvikt*, nattlig enures*
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b> Ingen känd frekvens:	Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Priapism Retrograd ejakulation*
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b> Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Trötthet, feber, benign hypertermi, störningar i svettning-/temperaturregleringen Plötslig, oförklarlig död Polyserosit*
<b>Undersökningar</b> Sällsynta	Ökad kreatininkinas (CK)
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b> Mindre vanliga:	Fall (förknippad med klozapininducerad anfall, somnia, postural hypotension, motorisk och sensorisk instabilitet)*

\* Biverkningar från spontana fallrapporter och litteraturfall från efter godkännandet för försäljning.

\*\* Dessa biverkningar var i bland dödliga.

Mycket sällsynta händelser av ventrikulär takykardi med QT förlängning som kan ha samband med Torsades de Pointes har observerats. Det finns inget fastställt orsakssamband med användningen av detta läkemedel.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

I de fall av överdosering, avsiktlig eller oavsiktlig, för vilka information om utgången föreligger, är mortaliteten omkring 12 %. De flesta dödsfallen inträffade i samband med hjärtsvikt eller pneumoni, orsakat av aspiration och förekom vid doser över 2000 mg. Det finns rapporter om patienter som tillfrisknat efter överdoser på mer än 10 000 mg. Intag av doser så låga som 400 mg har emellertid hos några få vuxna individer, framförallt de som inte tidigare har exponerats för Leponex, lett till livshotande komatösa tillstånd och i ett fall till döden. Hos små barn gav en dos på 50 till 200 mg stark sedering eller koma utan att vara dödlig.

### Tecken och symptom

Dåsighet, letargi, areflexi, koma, förvirring, hallucinationer, agitation, delirium, extrapyramidala symptom, hyperreflexi, kramper, hypersalivation, mydrasis, dimsyn, termolabilitet; hypotension, kollaps, takykardi, hjärtarytmier; aspirationspneumoni, dyspné, andningsdepression eller respiratorisk insufficiens.

### Behandling

Det finns inga specifika antidoter mot Leponex.

Ventrikelsköljning och/eller administrering av aktivt kol inom de första 6 timmarna efter intag. Det är inte troligt att peritonealdialys och hemodialys har någon effekt. Symptomatisk behandling med kontinuerlig övervakning av hjärta, andning, kontroll av elektrolyter och syra-bas-balans. Användning av adrenalin skall undvikas vid behandling av hypotension på grund av risken för en ”omvänd adrenalin” effekt.

Noggrann medicinsk övervakning är nödvändig i minst 5 dagar då fördröjda reaktioner kan uppkomma.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptikum, Diazepiner, oxazepiner och tiazepiner, ATC-kod: N05AH02

#### Verkningsmekanism

Leponex är ett neuroleptikum som skiljer sig från klassiska neuroleptika.

I farmakologiska djurstudier har substansen inte framkallat katalepsi eller hämrat apomorfins- eller amfetamin-inducerat stereotypt beteende. Det har endast en svag dopaminreceptorblockerande effekt på D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, och D<sub>5</sub>-receptorerna, men visar hög potens vid D<sub>4</sub>-receptorn.

#### Farmakodynamiska effekter

Leponex har potent anti-alfa-adrenerg, antikolinerg, antihistaminerg och arousal-reaktionshämmande effekter. Det har också visat sig inneha antiserotoninerga egenskaper.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Leponex ger en snabb och påtaglig sedering och en antipsykotisk effekt hos terapiresistenta schizofrenipatienter. Leponex har visat sig ha effekt både på positiva och negativa schizofrena symptom hos dessa patienter, huvudsakligen korttidsstudier. I en öppen klinisk studie på 319 terapiresistenta patienter behandlade i 12 månader visade 37 % av patienterna en kliniskt betydelsefull förbättring under den första behandlingsveckan och ytterligare 44 % vid slutet av de 12 månaderna. Förbättringen definierades som reduktion av ”Brief Psychiatric rating Scale Score” på ca 20 % från utgångsvärdet. Dessutom har förbättring av vissa aspekter av kognitiv dysfunktion beskrivits.

I jämförelse med traditionella neuroleptika ger Leponex färre av de svåra extrapyramidala reaktionerna, som akut dystoni, parkinsonliknande biverkningar och akatysi. I motsats till klassiska neuroleptika ger Leponex heller ingen eller endast liten förhöjning av prolaktinvärdet. Detta gör att biverkningar som gynekomasti, amenorré, galaktorré och impotens kan undvikas.

Potentiellt allvarliga biverkningar av Leponex är granulocytopeni och agranulocytos som förekommer med en uppskattad frekvens på 3 % respektive 0,7 %. Med tanke på detta skall användningen av Leponex begränsas till patienter som är terapiresistenta eller patienter med psykos som har parkinsonism och där andra behandlingar har misslyckats (se avsnitt 4.1) och hos vilka regelbundna hematologiska kontroller kan genomföras (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Absorptionen av oralt administrerat Leponex är 90 % till 95 % och varken absorptions hastigheten eller absorptionsgraden påverkas av föda.

Leponex genomgår måttlig första passage metabolism vilket ger en absolut biotillgänglighet på 50 % till 60 %.

### Distribution

Maximal blodkoncentration under steady state-förhållanden uppnås i genomsnitt vid 2,1 timme (intervall: 0,4–4,2 timmar) vid administrering två gånger dagligen och distributionsvolymen är 1,6 l/kg. Leponex binds cirka 95 % till plasmaproteiner.

### Metabolism

Leponex metaboliseras nästan fullständigt före utsöndring av CYP1A2 och CYP3A4, och i viss utsträckning av CYP2C19 och CYP2D6. Av huvudmetaboliterna är det endast demetylmetaboliten som är aktiv. Dess farmakologiska aktivitet liknar klozapins men är avsevärt svagare och har kort duration.

### Elimination

Eliminationen är bifasisk med en terminal halveringstid på i medeltal 12 timmar (intervall: 6–26 timmar). Efter enstaka doser på 75 mg var den terminala halveringstiden i medeltal 7,9 timmar. Efter administrering av doser på 75 mg i minst 7 dagar uppnåddes steady state och den terminala halveringstiden ökade till 14,2 timmar.

Endast spårmängder av oförändrat läkemedel återfinns i urin och feces. Cirka 50 % av administrerad dos utsöndras som metaboliter i urinen och 30 % i feces.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Dosökningar från 37,5 mg till 75 mg och 150 mg administrerat två gånger dagligen, gav vid steady state en linjär dosproportionell ökning av ytan under plasmakoncentration/tidskurvan (AUC) samt av högsta respektive lägsta plasmakoncentration.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet (för reproduktionstoxicitet, se avsnitt 4.6) visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Magnesiumstearat  
Kolloidal vattenfri kiseldioxid  
Povidon K30  
Talk  
Majsstärkelse  
Laktosmonohydrat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år



#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/Aluminium eller PVC/PE/PVDC/Aluminium blister  
Förpackningsstorlek: 7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 98, 100 tabletter  
Sjukhusförpackning: 500 (10 x 50) och 5000 (100 x 50) tabletter.

PVC/PVDC/Aluminium eller PVC/PE/PVDC/Aluminium, perforerat endos-blistor:  
Förpackningsstorlek: 7x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 40x1, 50x1, 60x1, 84x1,  
98x1, 100x1 tabletter  
Sjukhusförpackning: 500 (10x50x1) och 5000 (100x50x1) tabletter.

Vit burk av polyeten (PE) med innerförseglad, barnskyddande lock av polypropen (PP).  
Förpackningsstorlek: 100 tabletter  
Sjukhusförpackning: 500 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Unit 35/36  
Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate  
Dublin 13  
Irland

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10350 (25 mg tablett)  
10351 (100 mg tablett)

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12.12.1990  
Datum för den senaste förnyelsen: 8.7.2013

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

8.2.2021