

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**Klosapiin võib põhjustada agranulotsütoosi. Selle kasutamine peaks piirduma patsientidega:**

- kellel on skisofreenia, mis ei allu ravile antipsühhootikumiga või kui see ravi ei ole talutav, või kellel on Parkinsoni tõvega seotud psühhos, mille korral muud ravimeetmed ei ole olnud tõhusad (vt lõik 4.1)
- kellel on raviselt normaalne leukotsüütide arv ( $\geq 3500/\text{mm}^3$ ) ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja neutrofiilide absoluutarv (ANC) ( $\geq 2000/\text{mm}^3$ ) ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ning
- kellel saab leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu (ANC) määrata regulaarselt: üks kord nädalas esimesel 18 ravinädalal ja seejärel kogu ravi vältel vähemalt iga 4 nädala järel. Kontroll peab jätkuma kogu ravi vältel ning 4 nädalat pärast klosapiinravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Raviarstid peavad täielikult järgima ettenähtud ohutusmeetmeid. Igal visiidil tuleb klosapiini saavale patsiendile meelde tuletada, et ta võtaks raviarstiga ühendust otsekohe, kui ilmnevad mis tahes tüüpi infektsiooninähud. Erilist tähelepanu tuleb pöörata gripitaoliste sümptomitele, nagu palavik või kurguvalu, ning muudele infektsiooninähtudele, mis võivad viidata neutropeeniale (vt lõik 4.4).

Klosapiini tohib väljastada range meditsiinilise järelevalve all vastavalt ametlikele soovitudele (vt lõik 4.4).

### Müokardiit

Klosapiini seostatakse suurenenud riskiga müokardiidi tekkeks, mis on harvadel juhtudel lõppenud surmaga. Müokardiidi tekkerisk on suurim esimesel kahel ravikuul. Harva on kirjeldatud ka surmaga lõppenud kardiomiopaatia juhtusid (vt lõik 4.4).

Müokardiiti või kardiomiopaatiaid tuleb kahtlustada patsientidel, kellel tekib püsiv tahhükardia puhkeolekus, eriti kahel esimesel ravikuul, ja/või südamepekslemine, südame rütmihäired, rindkerevalu ja muud südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid (nt ebaselge põhjusega väsimus, hingeldus, tahhüpnöe) või müokardiinfarkti meenutavad sümptomid (vt lõik 4.4).

Müokardiidi või kardiomiopaatia kahtluse korral tuleb klosapiinravi koheselt lõpetada ja suunata patsient otsekohe kardioloogi konsultatsioonile (vt lõik 4.4).

Patsiente, kellel tekib klosapiinist tingitud müokardiit või kardiomiopaatia, ei tohi klosapiiniga uuesti ravida (vt lõik 4.4).

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leponex, 25 mg tabletid

Leponex, 100 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

25 mg tablett: Iga tablett sisaldab 25 mg klosapiini.

100 mg tablett: Iga tablett sisaldab 100 mg klosapiini.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d): 25 mg tablett sisaldab ka 48,0 mg ja 100 mg tablett 192 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

25 mg: Kollane, ümmargune, kaldu servadega lame tablett. Ühel küljel on kood „L/O“ ja poolitusjoon ning teisel küljel ringjas kirjas „SANDOZ“.

100 mg: Kollane, ümmargune, kaldu servadega lame tablett. Ühel küljel on kood „Z/A“ ja poolitusjoon ning teisel küljel lineaarses kirjas „SANDOZ“.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Ravile resistentne skisofreenia

Klosapiin on näidustatud kasutamiseks ravile resistentse skisofreenia ravis ning skisofreeniaga patsientidel, kellel esinevad raskekujulised, ravimatud neuroloogilised kõrvaltoimed teiste antipsühhootikumide, kaasa arvatud atüüpiliste antipsühhootikumide suhtes.

Ravile resistentsust defineeritakse kui rahuldava kliinilise paranemise mittesaavutamist hoolimata sellest, et piisava aja jooksul kasutatakse piisavates annustes vähemalt kahte erinevat antipsühhootikumi, kaasa arvatud atüüpilist antipsühhootikumi.

##### Parkinsoni tõve käigus esinev psühhoos

Klosapiin on näidustatud ka Parkinsoni tõve käigus esinevate psühhootiliste häirete raviks juhtudel, kus standardravi ei ole olnud tõhus.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annustamine on individuaalne, kasutada tuleks minimaalset toimivat annust. Ettevaatlik annuse kohandamine ja jagatud annustega ravirežiim on vajalikud selleks, et minimeerida hüpotensiooni, krampihoogude ja sedatsiooni riski.

Klosapiinravi tohib alustada patsientidel, kellel on leukotsüütide arv  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja neutrofiilide absoluutarv (ANC)  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) standardiseeritud normivahemiku piirides.

Annuse korrigeerimine on näidustatud patsientide puhul, kes saavad ka ravimeid, millel on klosapiiniga farmakodünaamilisi ja farmakokineetilisi koostoimeid, nagu bensodiasepiinid või selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (vt lõik 4.5).

##### *Üleminek muult neuroleptikumilt klosapiini kasutamisele*

Üldiselt ei soovitata kasutada klosapiini koos teiste neuroleptikumidega. Enne ravi alustamist klosapiiniga on soovitatav lõpetada teise neuroleptikumi kasutamine, vähendades annust kuni manustamise lõpetamiseni järk-järgult umbes ühe nädala vältel.

Soovitavad annused on järgmised:

##### Ravile resistentse skisofreeniaga patsiendid

##### *Ravi alustamine*

Algannusena 12,5 mg (pool 25 mg tabletti) 1...2 korda esimesel ööpäeval ning 25 mg 1...2 korda teisel ööpäeval. Hea taluvuse korral võib annust suurendada aeglaselt, 25...50 mg võrra ööpäevas.

2...3 nädala vältel saavutatakse ööpäevane annus 300 mg, hiljem võib vajadusel ööpäevast annust suurendada 50...100 mg võrra kas poolenädalase või eelistatult nädalase intervalli järel.

#### *Terapeutiline annusevahemik*

Enamikul patsientidest on psühhoosivastast toimet oodata 200...450 mg ööpäevaste annuste kasutamisel, mis manustatakse väiksemateks annusteks jaotatuna. Ööpäevase koguanuse võib jaotada ebaühtlaselt, manustades suurema osa enne magamaminekut.

#### *Maksimaalne annus*

Annust võib ettevaatlikult ravile allumatul juhul suurendada (mitte üle 100 mg korraga), maksimaalne ööpäevane annus on 900 mg. Üle 450 mg ööpäevas manustamisel tuleb arvestada suurenenud kõrvaltoimete (eriti krampide) riskiga.

#### *Säilitusannus*

Maksimaalse toime saavutamise järel võib annust ettevaatlikult vähendada. Ravi tuleb jätkata vähemalt 6 kuud. Kui ööpäevane annus on kuni 200 mg, piisab ühest manustamiskorrast päevas (õhtul).

#### *Ravi lõpetamine*

Annust on soovitatav 1...2 nädala vältel järk-järgult vähendada. Kui vajalikuks osutub ravi järsk lõpetamine, tuleb patsienti hoolikalt jälgida võõrutusnähtude tekkimise suhtes (vt lõik 4.4).

#### *Ravi taasalustamine*

Haigel, kellel viimasest klosapiini annusest on möödunud üle 2 päeva, tuleb ravi uuesti alustada 12,5 mg-ga 1...2 korda esimesel ööpäeval. Kui taluvus on hea, võib annuseid suurendada kiiremini, kui seda tehti ravi alustamisel. Haigel, kellel varasema ravi alustamise korral tekkisid hingamis- või südamehäired (vt lõik 4.4), kuid kellel õnnestus seejärel annust edukalt tiitrida terapeutilise annuseni, peab annuse uuesti tiitrimisel olema äärmiselt ettevaatlik.

#### *Parkinsoni tõve käigus esinevad psühhootilised häired juhtudel, kus standardravi ei ole olnud tõhus*

#### *Ravi alustamine*

Algannus ei tohi ületada 12,5 mg ööpäevas, manustatuna õhtul. Järgnevalt tohib annust suurendada 12,5 mg kaupa, maksimaalselt kaks korda nädalas, kuni maksimaalse annuseni 50 mg, milleni ei jõuta enne teise nädala lõppu. Ööpäevane koguanus tuleks eelistatavalt manustada ühekordse annusena õhtul.

#### *Terapeutiline annusevahemik*

Keskmine efektiivne annus jääb tavaliselt vahemikku 25...37,5 mg ööpäevas. Kui 50 mg annuse kasutamisel vähemalt ühe nädala vältel ei saavutata rahuldavat ravivastust, võib annust ettevaatlikult suurendada 12,5 mg kaupa nädalas.

#### *Maksimaalne annus*

50 mg ööpäevast annust tohib ületada ainult erandjuhtudel ning mitte kunagi ei tohi ületada maksimaalset annust 100 mg ööpäevas.

Annuse suurendamisi tuleb piirata või edasi lükata juhul, kui tekib hüpotensioon, ülemäärane sedatsioon või segasus. Esimestel ravinädalatel tuleb kontrollida vererõhku.

#### *Säilitusannus*

Kui psühhootiliste sümptomite täielik remissioon on püsinud vähemalt 2 nädalat, on võimalik parkinsonismivastase ravimi annuse suurendamine juhul, kui see on näidustatud motoorse seisundi põhjal. Kui selle tagajärjel psühhoosinähtud taastuvad, võib klosapiini annust suurendada 12,5 mg kaupa nädalas kuni maksimaalse annuseni 100 mg ööpäevas, manustatuna üheks või kaheks annuseks jaotatuna (vt eespool).

### *Ravi lõpetamine*

Ravi lõpetamine: soovitatav on annuse järk-järguline vähendamine 12,5 mg kaupa vähemalt ühe (eelistatavalt kahe) nädala jooksul.

Neutropeeniat või agranulotsütoosi tekkimisel tuleb ravi otsekohe lõpetada (vt lõik 4.4). Antud olukorras on vajalik patsiendi psühhiaatrilise seisundi hoolikas jälgimine, sest sümptomid võivad kiiresti taastekkida.

### Patsientide erirühmad

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidele tuleb Leponex'i manustada ettevaatlikult ja samal ajal jälgida korrapäraste testidega maksafunktsiooni (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed ja noorukid*

Puuduvad lastega läbi viidud uuringud. Puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmete alla 16 aasta lastel või noorukitel. Ravimit ei tohi antud vanuserühmas kasutada kuni täiendavate andmete selgumiseni.

#### *Eakad (60-aastased ja vanemad)*

60-aastastel ja vanematel patsientidel on soovitatav alustada ravi eriti väikese annusega (12,5 mg üks kord päevas esimesel päeval) ja edasi annust suurendada mitte rohkem kui 25 mg kaupa päevas.

### Manustamisviis

Leponex'i manustatakse suukaudselt.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus klosapiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.
- Patsientidel, kellele ei saa teha regulaarseid vereanalüüse.
- Anamneesis granulotsütopeeniat või agranulotsütoosi (erandiks eelnevast kemoteraapiast põhjustatud granulotsütopeeniat/agranulotsütoosi).
- Anamneesis klosapiinist tingitud agranulotsütoos.
- Leponex-ravi ei tohi alustada koos ainetega, millega on teadaolevalt oluline risk agranulotsütoosi tekkeks; depoo-antipsühhootikumide samaaegsest kasutamisest tuleks hoiduda.
- Luuüdi supressioon.
- Ravile allumatu epilepsia.
- Alkohoolne jt toksilised psühhosidid, ravimürgistus, komatoosne seisund.
- Tsirkulatoorne kollaps ja/või teadvushäire, sõltumata põhjusest.
- Rasked neeru- või südamehaigused (nt müokardiit).
- Aktiivne maksahaigus, millega kaasnevad iiveldus, isutus või ikterus. Progresseeruv maksahaigus, maksapuudulikkus.
- Paralüütiline iileus.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### *Agranulotsütoos*

Klosapiin võib põhjustada agranulotsütoosi. Agranulotsütoosi esinemissagedus ja agranulotsütoosiga patsientide suuremus on märkimisväärselt vähenenud pärast seda, kui võeti kasutusele leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu jälgimine. Seetõttu on kohustuslik järgmiste ettevaatusabinõude järgimine vastavalt ametlikele soovistele.

Klosapiiniga seotud riskide tõttu peab selle kasutamine piirduma patsientidega, kellele ravi on näidustatud vastavalt lõigus 4.1 loetletule ning:

- kui ravieelne leukotsüütide arv ( $WBC \geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/l$ )) ja neutrofiilide absoluutarv ( $ANC \geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ )) jäävad normiväärtuste vahemikku;

kui leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu saab määrata kord nädalas esimese 18 ravinädala jooksul ning seejärel vähemalt iga 4 nädala järel kogu ravi vältel. Kontroll peab jätkuma kogu ravi kestel ning 4 nädala jooksul pärast klosapiinravi lõpetamist.

Enne klosapiinravi alustamist tuleb patsientidele teha vereanalüüs (vt „agranulotsütoos“), võtta anamnees ja teha arstlik läbivaatus. Patsiendid, kellel on anamneesis südamehaigus või arstlikul läbivaatusel ilmnevad südametegevuse häired, tuleb suunata spetsialisti juurde täiendavatele uuringutele, mis võivad sisaldada EKG-d, ning ravi tohib alustada ainult juhul, kui oodatav kasu ületab selgelt võimalikke riske (vt kõik 4.3). Raviarst peab kaaluma ravieelse EKG tegemist.

Raviarstid peavad täielikult järgima ettenähtud ohutusmeetmeid.

Enne ravi alustamist peavad arstid tagama, et nende teadmise ja parima arusaamise järgi ei ole patsiendil varem esinenud klosapiinist tingitud hematoloogilist kõrvaltoimet, mis vajas ravi katkestamist. Ravimit ei tohi väljastada kahe vereanalüüsi vahelisest intervallist pikemaks ajaks.

Klosapiini kasutamine tuleb otsekohe lõpetada juhul, kui leukotsüütide arv on alla  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) või ANC alla  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) mis tahes ajal klosapiinravi jooksul. Patsientidel, kellel on klosapiinravi lõpetatud leukotsüütide arvu või ANC languse tõttu, ei tohi ravimit uuesti kasutada.

Igal visiidil tuleb klosapiini saavale patsiendile meelde tuletada, et ta võtaks raviarstiga ühendust otsekohe, kui ilmnevad mis tahes tüüpi infektsiooninähud. Erilist tähelepanu tuleb pöörata gripitaoliste sümptomitele, nagu palavik või kurguvalu, ning muudele infektsiooninähtudele, mis võivad viidata neutropeeniale. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada sellest, et nimetatud sümptomite ilmnemise korral tuleb otsekohe teha vereanalüüs. Raviarstid peavad registreerima kõikide vereanalüüsitude tulemused ning rakendama vajalikke abinõusid, et nendel patsientidel ei kasutataks seda ravimit edaspidi uuesti.

Patsiente, kellel on anamneesis esmased luuüdi häired, tohib ravida ainult juhul, kui kasu ületab riski. Neid patsiente peab enne klosapiinravi alustamist kontrollima hematoloog.

Patsientidel, kellel on madal leukotsüütide arv healoomulise etnilise neutropeenia tõttu, tuleb ravi alustamist kaaluda erilise ettevaatusega ning klosapiini kasutamist tohib alustada ainult hematooloogi nõusolekul.

#### Leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu (ANC) jälgimine

Leukotsüütide arvu ja valemite tuleb kontrollida 10 päeva jooksul enne klosapiinravi alustamist tagamaks, et ravi saavad ainult normiväärtuste vahemikku jääva ravieelse leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvuga ( $\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja  $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/\text{l}$ )) patsiendid. Pärast klosapiinravi alustamist tuleb leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu kontrollida kord nädalas 18 nädala jooksul ning seejärel vähemalt iga nelja nädala järel kogu ravi kestel ja 4 nädala jooksul pärast klosapiinravi lõpetamist või kuni hematoloogiliste näitajate paranemiseni (vt „Madal leukotsüütide arv/ANC“ allpool).

Igal visiidil tuleb haigele meenutada, et ta pöörduks arsti poole mistahes tüüpi infektsiooninähtude, palaviku, kurguvalu või muude gripitaoliste sümptomite ilmnemisel. Infektsiooni tekkimisel tuleb kontrollida haige leukotsüütide arvu ja diferentseeritud verepilti.

#### Madal leukotsüütide arv/ANC

Kui klosapiinravi ajal väheneb leukotsüütide arv vahemikku  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) kuni  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) ja/või neutrofiilide absoluutarv vahemikku  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) kuni  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), tuleb verepilti kontrollida vähemalt kaks korda nädalas, kuni patsiendi leukotsüütide arv ja ANC stabiliseeruvad vahemikus vastavalt  $3000 \dots 3500/\text{mm}^3$  ( $3,0 \dots 3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) ja  $1500 \dots 2000/\text{mm}^3$  ( $1,5 \dots 2,0 \times 10^9/\text{l}$ ) või on kõrgemad.

Klosapiinravi tuleb otsekohe lõpetada juhul, kui leukotsüütide arv on alla  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/\text{l}$ ) või neutrofiilide absoluutarv alla  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) klosapiinravi jooksul. Leukotsüütide arvu ja

valemit tuleb seejärel määrata iga päev ning patsiente tuleb hoolega jälgida gripilaadsete sümptomite või muude infektsioonile viitavate sümptomite suhtes. Hematoloogiliste näitajate kinnitamiseks soovitatakse teha kaks vereanalüüsi kahel järjestikusel päeval; klosapiin tuleb siiski ära jätta pärast esimest vereanalüüsi.

Pärast klosapiinravi lõpetamist peab hematoloogiline kontroll jätkuma kuni verepildi normaliseerumiseni.

**Tabel 1**

Vererakkude arv		Vajalik tegevus
Leukotsüüdid/mm <sup>3</sup> (/l)	ANC/mm <sup>3</sup> (/l)	
≥ 3500 (≥ 3,5x10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥ 2,0x10 <sup>9</sup> )	Jätkata klosapiinravi
≥ 3000 kuni < 3500 (≥ 3,0x10 <sup>9</sup> kuni < 3,5x10 <sup>9</sup> )	≥ 1500 kuni < 2000 (≥ 1,5x10 <sup>9</sup> kuni < 2,0x10 <sup>9</sup> )	Jätkata klosapiinravi, teha vereanalüüs kaks korda nädalas kuni vererakkude arvu stabiliseerumise või suurenemiseni
< 3000 (< 3,0x10 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1,5x10 <sup>9</sup> )	Lõpetada otsekohe klosapiinravi, teha vereanalüüs iga päev kuni hematoloogiliste kõrvalekallete taandumiseni, jälgida infektsiooninähtude suhtes. Ravimit ei tohi uuesti kasutada.

**Kui klosapiinravi on lõpetatud ja leukotsüütide arv väheneb sellele vaatamata alla 2000/mm<sup>3</sup> (2,0x10<sup>9</sup>/l) ja/või neutrofiilide absoluutarv alla 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l), peab ravi juhtima kogunud hematoloog.**

#### Ravi katkestamine hematoloogilistel põhjustel

Patsientidel, kellel on klosapiinravi lõpetatud leukotsüütide arvu või ANC languse tõttu (vt eespool), ei tohi ravimit uuesti kasutada.

Raviarstid peavad registreerima kõikide vereanalüüside tulemused ning rakendama vajalikke abinõusid, et patsiendil ei kasutataks seda ravimit edaspidi uuesti.

#### Ravi katkestamine muudel põhjustel

Patsientidel, kes on klosapiini saanud üle 18 nädala ning ravi katkestatakse rohkem kui 3 päevaks, kuid vähem kui 4 nädalaks, tuleb leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu kontrollida kord nädalas veel 6 nädala jooksul. Kui hematoloogilised kõrvalekalded puuduvad, võib jätkata kontrolli intervallide järel, mis ei ületa 4 nädalat. Kui klosapiinravi katkestatakse 4 nädalaks või kauemaks, on järgneva 18 ravinädala jooksul vajalik iganädalane kontroll ning annust tuleb uuesti järk-järgult suurendada (vt lõik 4.2).

#### Muud ettevaatusabinõud

##### Eosinofiilia

**Eosinofiilia** korral on soovitatav klosapiinravi katkestada juhul, kui eosinofiilide arv suureneb üle 3000/mm<sup>3</sup> (3,0x10<sup>9</sup>/l). Ravi tohib uuesti alustada alles pärast seda, kui eosinofiilide arv on langenud alla 1000/mm<sup>3</sup> (1,0x10<sup>9</sup>/l).

##### Trombotsütopeenia

**Trombotsütopeenia** korral on soovitatav klosapiinravi katkestada juhul, kui trombotsüütide arv väheneb alla 50000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

##### Kardiovaskulaarsed häired

Klosapiinravi ajal võib tekkida **ortostaatiline hüpotensioon** koos minestusega või ilma. Harva võib kollaps olla sügav ning sellega võib kaasneda südame- ja/või hingamisseiskus. Need seisundid tekivad suurema tõenäosusega bensodiasepiini või mõne muu psühhotroopse aine samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.5) ja esialgse tiitrimise ajal seoses annuse kiire suurendamisega; väga harvadel juhtudel võivad

need tekkida isegi pärast esimest annust. Seetõttu vajavad klosapiinravi alustavad patsiendid hoolikat meditsiinilist jälgimist. Parkinsoni tõvega patsientidel tuleb esimestel ravinädalatel mõõta vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis.

Ohutusandmebaaside analüüs näitab, et klosapiini kasutamine on seotud suurenenud riskiga **müokardiidi** tekkeks, eriti (kuid mitte ainult) esimesel kahel ravikuul. Mõned müokardiidijuhud on lõppenud surmaga. Seoses klosapiini kasutamisega on kirjeldatud ka **perikardiidi/perikardi efusiooni** ja **kardiomüopaatia** teket, mis hõlmab ka surmaga lõppenud juhtusid. Müokardiiti või kardiomüopaatiat tuleb kahtlustada patsientidel, kellel tekib püsiv tahhükardia puhkeolekus, eriti kahel esimesel ravikuul, ja/või südamepekslemine, südame rütmihäired, rindkerevalu ja muud südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid (nt ebaselge põhjusega väsimus, hingeldus, tahhüpnöe) või müokardiinfarkti meenutatavad sümptomid. Muud sümptomid, mis võivad esineda lisaks ülalmainitutele, on gripitaolised sümptomid. Müokardiidi või kardiomüopaatia kahtluse korral tuleb klosapiinravi koheselt lõpetada ja suunata patsient otsekohe kardioloogi konsultatsioonile.

Patsiente, kellel tekib klosapiinist tingitud müokardiit või kardiomüopaatia, ei tohi klosapiiniga uuesti ravida.

#### Müokardi infarkt

Lisaks on turustamisjärgselt teatatud **müokardi infarkti** esinemisest, mis võib surmaga lõppeda. Põhjusliku seose hindamine oli enamusel nimetatud juhtudest raske patsientidel esineva varasema raske südamehaiguse ja võimalike alternatiivsete põhjuste tõttu.

#### QT-intervalli pikenemine

Nagu ka teiste antipsühhootikumide puhul, peab olema ettevaatlik patsientide ravimisel, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus või perekonnaanamneesis QT-intervalli pikenemine.

Nagu ka teiste antipsühhootikumide puhul, peab olema ettevaatlik klosapiini määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QTc-intervalli pikenemist.

#### Tserebrovaskulaarsed kõrvaltoimed

Dementsete patsientidega läbi viidud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes on mõnede atüüpiliste antipsühhootikumide puhul täheldatud tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimete riski ligikaudu 3-kordset suurenemist. Riski suurenemise mehhanism on teadmata. Riski suurenemist ei saa välistada teiste antipsühhootikumide või teiste patsientide puhul. Klosapiini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esinevad insuldi riskifaktorid.

#### **Trombemboolia risk**

Klosapiinravi ajal on suurenenud **trombemboolia** oht, seetõttu tuleb vältida haigete immobiliseerimist.

Antipsühhootikumide kasutamisel on kirjeldatud venoosse trombemboolia juhtumeid. Kuna antipsühhootikumidega ravitaval patsientil on venoosne trombemboolia sageli kaasuvaks riskifaktoriks, siis tuleb kõik venoosse trombemboolia riskifaktorid välja selgitada enne või Leponex-ravi jooksul ning vastavad ohutusabinõud kasutusele võtta.

#### Krambihood

Epilepsia anamneesis patsiente tuleb klosapiinravi ajal hoolikalt jälgida, sest kirjeldatud on annusega seotud krampide teket. Sellistel juhtudel tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2) ja vajadusel alustada krambivastast ravi.

#### Antikolinergilised toimed

Klosapiinil on kolinoblokeeriv toime. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida haigeid, kellel esineb **eesnäärme suurenemine (kusepeetus)** või **kinnisenurga glaukoom**. Arvatavasti antikolinergiliste omaduste tõttu on klosapiini seostatud erineva raskusega **sooleperistaltika häiretega**, mis ulatuvad **kõhukinnisusest** kuni **soolesulguse, roojapeetuse ja paralüütilise iileuseni** (vt lõik 4.8). Harva on need juhud lõppenud surmaga. Eriline ettevaatus on vajalik patsientide puhul, kes saavad samaaegselt kõhukinnisust põhjustavaid ravimeid (eriti antikolinergiliste omadustega ravimeid, nagu mõned

antipsühhootikumid, antidepressandid ja parkinsonismiravimid), kellel on anamneesis jämesoolehaigus või kellele on tehtud kõhuõõneoperatsioon, kuna need seisundid võivad olukorda halvendada. Tähtis on kõhukinnisus avastada ja seda aktiivselt ravida.

### Palavik

Ravi ajal võib haigel tekkida **kehatemperatuuri mööduv tõus** üle 38°C, mis on sagedamini ilmnenud ravi esimese 3 nädala vältel. Kehatemperatuuri tõus on enamasti healoomuline, kuid arvestada tuleb ka leukotsüütide arvu suurenemise või vähenemisega. Palavikuga patsiente tuleb hoolega uurida, et vältida infektsiooni võimalus või agranulotsütoosi teke. Kõrge palaviku esinemise korral tuleb arvestada **maligse neuroleptilise sündroomi (MNS)** võimalusega. Kui kinnitatakse MNS diagnoos, tuleb Leponex'i manustamine koheselt lõpetada ja tarvitusele võtta nõuetekohased meditsiinilised meetmed.

### Metaboolsed muutused

Atüüpilisi antipsühhootilisi ravimeid, sealhulgas Leponex'i on seostatud metaboolsete muutustega, mis võivad suurendada kardiovaskulaarset/tserebrovaskulaarset riski. Nimetatud metaboolsed muutused on näiteks hüperglükeemia, düslipideemia ja kehakaalu tõus. Atüüpilised antipsühhootilised ravimid võivad küll põhjustada metaboolseid muutusi, aga igal sellesse klassi kuuluval ravimil on oma iseloomulik riskiprofiil.

### *Hüperglükeemia*

Glükoositaluvuse häireid ja/või diabeedi teket või süvenemist on klosapiinravi ajal kirjeldatud harva. Selle võimaliku seose mehhanism ei ole veel kindlaks tehtud. Väga harva on eelneva hüperglükeemia anamneesita patsientidel kirjeldatud rasket hüperglükeemiat koos ketoatsidoosi või hüperosmolaarse koomaga, millest mõned juhud on lõppenud surmaga. Klosapiini ärajätmine viis enamasti glükoositaluvuse häirete taandumiseni ja ravi taasalustamisel tekkisid need uuesti.

Patsiente, kellel on diagnoositud diabeet, ja kellel alustatakse ravi atüüpiliste antipsühhootikumidega, tuleb glükoositaseme kontrolli halvenemise suhtes korrapäraselt jälgida. Patsientidel, kellel esinevad diabeedi riskitegurid (nt ülekaalulisus, diabeet perekonnas) ja kes alustavad ravi atüüpiliste antipsühhootikumidega, tuleb ravi alguses ja korrapäraselt ravi ajal määrata tühja kõhu vere glükoositase.

Patsientidel, kellel tekivad atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise ajal hüperglükeemia sümptomid, tuleb määrata tühja kõhu vere glükoositase. Osadel juhtudel hüperglükeemia pärast atüüpiliste antipsühhootikumide võtmise lõpetamist taandus; osad patsiendid vajasisid aga, vaatamata põhjuseks oleva ravimi võtmise lõpetamist, jätkuvat diabeediravi. Klosapiini ärajätmist tuleb kaaluda patsientidel, kellel hüperglükeemia aktiivne meditsiiniline ravi ei ole olnud tõhus.

### *Düslipideemia*

Patsientidel, keda ravitakse atüüpiliste antipsühhootikumidega, sealhulgas Leponex'i, on täheldatud kõrvalkaldeid lipiidide tasemes. Klosapiini kasutatavaid patsiente on soovitatav kliiniliselt jälgida, sealhulgas hinnata nende lipiidide taset ravi alguses ja korrapäraselt pärast seda.

### *Kehakaalu suurenemine*

Atüüpiliste antipsühhootikumide, sealhulgas Leponex'i kasutamisel on täheldatud kehakaalu suurenemist. Soovitatav on kehakaalu kliiniline jälgimine.

### Tagasilöögiefekt ja ärajäämanähud

Kui ravi Leponex'iga on vaja järsult lõpetada (nt leukopeenia tõttu), tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida psühhootiliste sümptomite kordumise ja koliinergilise tagasilöögiga seotud sümptomite suhtes, nagu profuusne higistamine, peavalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

### Patsientide erirühmad

#### *Maksafunktsiooni häired*

Stabiilsete olemasolevate maksatalitluse häiretega patsiendid võivad klosapiini kasutada, kuid neile tuleb regulaarselt teha maksafunktsiooni testid. Maksafunktsiooni testid tuleb teha patsientidele, kellel tekivad klosapiinravi ajal võimaliku **maksafunktsiooni häire** sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine



ja/või isutus. Kui näitajate tõus on kliiniliselt oluline (üle 3 korra kõrgem normivahemiku ülempiirist) või tekivad ikteruse sümptomid, tuleb ravi klosapiiniga katkestada. Seda tohib uuesti alustada (vt „Ravi taasalustamine“ lõigus 4.2) ainult juhul, kui maksafunktsiooni testide tulemused on normaalsed. Sellistel juhtudel tuleb pärast klosapiini uuesti kasutusele võtmist hoolikalt kontrollida maksafunktsiooni.

*Eakad (patsiendid vanuses 60 aastat ja enam)*

Eakatel patsientidel soovitatakse ravi alustada väiksema annusega (vt lõik 4.2).

Klosapiinravi ajal võib tekkida ortostaatiline hüpotensioon ning kirjeldatud on tahhükardiat, mis võib olla püsiv. Patsiendid vanuses 60 aastat ja vanemad, eriti kardiovaskulaarse funktsiooni langusega patsiendid võivad olla nende toimete suhtes tundlikumad.

*Patsiendid vanuses 60 aastat ja vanemad* võivad olla eriti tundlikud ka klosapiini antikolinergiliste toimete suhtes, nagu uriinipeetus ja kõhukinnisus.

*Dementse psühoosiga 60 aastased ja vanemad patsiendid*

Vaatlusuuringud näitavad, et antipsühhootikumide kasutamisel 60-aastastel ja vanematel dementsel patsientidel on täheldatud vähest suuremuse suurenemist võrreldes antipsühhootikumide mitte kasutavate patsientidega. Ei ole piisavalt andmeid, et täpselt hinnata ohu suurust ja suuremuse suurenemise põhjust ei ole teada.

Leponex ei ole näidustatud dementsusega seotud käitumishäirete raviks.

Ravim sisaldab laktoosmonohüdraati.

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed**

Samaaegne kasutamine vastunäidustatud

Ravimid, mis pärsvivad luuüdi funktsiooni, ei tohi kasutada samaaegselt klosapiiniga (vt lõik 4.3).

Pikatoimelisi depoo-antipsühhootikumide (millel on müelosupressiivne toime) ei tohi kasutada koos klosapiiniga, sest need ei ole vajadusel (nt neutropeenia tekkimisel) organismist kiiresti eemaldatavad (vt lõik 4.3).

Koos klosapiiniga ei tohi kasutada alkoholi sedatsiooni võimaliku tugevnemise tõttu.

Ettevaatusabinõud, kaasa arvatud annuse kohandamine

Klosapiin võib tugevdada kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite (nt narkootiliste ainete, antihistamiinikumide ja bensodiazepiinide) tsentraalseid toimeid. Eriline ettevaatus on vajalik juhul, kui klosapiinravi alustatakse patsientidel, kes saavad bensodiazepiini või mõnda teist psühhootroopset ravimit. Nendel patsientidel võib olla suurem risk tsirkulatoorse kollapsi tekkeks, mis võib harvadel juhtudel olla sügav ning viia südame- ja/või hingamisseiskuse tekkimiseni. Ei ole selge, kas annuse kohandamine võib ära hoida südame- või hingamisseiskuse.

Aditiivse toime võimaluse tõttu peab olema ettevaatlik antikolinergilise, hüpotensiivse või hingamist pärssiva toimega ainete samaaegsel manustamisel.

Anti-alfa-adrenergiliste omaduste tõttu võib klosapiin vähendada noradrenaliini või teiste peamiselt alfa-adrenergiliste ainete vererõhku tõstvat toimet ja pärssida adrenaliini pressoorset toimet.

Klosapiini sisaldus võib suureneda mõnede tsütokroom P450 isoensüümide aktiivsust pärssiva toimega ainete samaaegsel manustamisel ning kõrvaltoimete vältimiseks võib olla vaja klosapiini annust vähendada. See on tähtsam CYP1A2 inhibiitorite nagu kofeiini (vt allpool) ja selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori fluvoksamiini puhul. Mõned teised serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, nagu fluoksetiin, paroksetiin ja vähemal määral sertraliin on CYP2D6 inhibiitorid ning

seetõttu on olulised farmakokineetilised koostoimed klosapiiniga vähem tõenäolised. Sarnaselt ei ole tõenäolised farmakokineetilised koostoimed CYP3A4 inhibiitoritega, nagu asooli tüüpi seentevastased ravimid, tsimetidiin, erütromütsiin ja proteaasi inhibiitorid, kuigi mõningaid koostoimeid on kirjeldatud. Kuna klosapiini plasmakontsentratsioon suureneb kofeiini manustamisel ja väheneb peaaegu 50% pärast 5-päevast kofeiinivaba perioodi, võib olla vaja muuta klosapiini annust, kui muudetakse kofeiini tarbimisharjumusi. Järsu suitsetamisest loobumise korral võib klosapiini plasmakontsentratsioon suurened, põhjustades kõrvaltoimete sagenemist.

Kirjeldatud on koostoimet tsitalopraami ja klosapiini vahel, mille tagajärjel võib suurened risk klosapiiniga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Selle koostoime olemust ei ole täielikult selgeks tehtud.

Tsütokroom P450 ensüüme indutseerivate ainete samaaegsel manustamisel võib väheneda klosapiini sisaldus plasmas, põhjustades toime nõrgenemist. Ained, mis teadaolevalt indutseerivad tsütokroom P450 ensüümide aktiivsust ja mille puhul on kirjeldatud koostoimeid klosapiiniga, on näiteks karbamasepiin (müelosupressiivse toime tõttu ei tohi kasutada koos klosapiiniga), fenütoiin ja rifampitsiin. CYP1A2 teadaolevalt indutseerivad ravimid (nagu omeprasool) võivad viia klosapiini sisalduse vähenemiseni. Klosapiini toime võimaliku nõrgenemisega tuleb arvestada juhul, kui seda kasutatakse kombinatsioonis nimetatud ainetega.

### Muud

Liitiumi või teiste kesknärvisüsteemi mõjutavate ainete samaaegsel kasutamisel võib suurened risk maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) tekkeks.

Harva on kirjeldatud tõsiseid krampe, kaasa arvatud krampide teket mitte-epileptikutel ja üksikutel juhtudel deliiriumit, kui klosapiini manustati koos valproehappega. Need toimed võivad olla tingitud farmakodünaamilisest koostoimest, mille mehhanism ei ole kindlaks tehtud.

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kes saavad samaaegset ravi teiste ainetega, mis on tsütokroom P450 isoenüümide inhibiitorid või indutseerijad. Seni ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid tritsükliliste antidepressantide, fenotiasiinide ja Ic klassi antiarütmikumidega, mis teadaolevalt seonduvad tsütokroom P450 2D6-ga.

Sarnaselt teiste antipsühhootikumidega peab olema ettevaatlik klosapiini määramisel koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli või põhjustavad elektrolüütide tasakaalu häireid.

Tabelis 2 on toodud kõige tähtsamad koostoimed klosapiiniga. Loetelu ei ole lõplik.

**Tabel 2:** Kõige sagedasemad koostoimed klosapiiniga.

Ravim	Koostoimed	Märkused
Luuüdi pärssivad ravimid (nt karbamasepiin, klooramfenikool), sulfoonamiidid (nt kotrimoksasool), pürasolooni derivaadid (nt fenüülbutasoon), penitsillamiin, tsütotoksilised ained ja antipsühhootikumide pikatoimelised depoosüstid	Suureneb luuüdi supressiooni risk ja/või raskus.	Klosapiini <b>ei tohi kasutada</b> koos teiste ainetega, millel on hästi teada luuüdi funktsiooni pärssiv toime (vt lõik 4.3).
Bensodiasepiinid	Samaaegsel kasutamisel võib suurened risk tsirkuloorse kollapsi tekkeks, mis võib viia südame- ja/või hingamisseiskuseni.	Kuigi seda esineb harva, peab nende ravimite kooskasutamisel olema ettevaatlik. Andmed näitavad, et hingamisdepressioon ja kollaps tekivad suurema tõenäosusega selle kombinatsiooni kasutamise alguses või kui klosapiin lisatakse bensodiasepiini sisaldavale raviskeemile.

Antikolinergilised ravimid	Klosapiin põhjustab nende ravimite toime tugevnemist aditiivse antikolinergilise toime kaudu.	Jälgida patsiente antikolinergiliste kõrvaltoimete suhtes nagu kõhukinnisus, eriti kui kasutatakse hüpersalivatsiooni pidurdamiseks.
Antihüpertensiivsed ravimid	Klosapiin võib tugevdada nende ravimite hüpotensiivset toimet sümpatomimeetilise antagonistliku toime kaudu.	Klosapiini kasutamisel koos antihüpertensiivsete ravimitega peab olema ettevaatlik. Patsiente tuleb teavitada hüpotensiooni ohust, eriti annuse esialgse tiitrimise perioodil.
Alkohol, MAO inhibiitorid, kesknärvisüsteemi (KNS) pärssivad ravimid, sh narkootilised ained ja bensodiasepiinid	Tsentraalsete toimete tugevnemine. Aditiivne KNS depressioon ning kognitiivsed ja motoorsed häired kasutamisel kombinatsioonis nende ainetega.	Ettevaatlik peab olema klosapiini kasutamisel koos teiste KNS'i mõjutavate ravimitega. Teavitada patsiente võimalikust aditiivsest sedatiivsest toimest ja hoiatada neid, et nad ei juhiks autot ega töötaks masinatega.
Ulatuslikult valkudega seonduvad ravimid (nt varfariin ja digoksiin)	Klosapiin võib põhjustada nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemist, tõrjudes nad välja seosest plasmavalkudega.	Patsiente tuleb jälgida nende ravimitega seotud kõrvaltoimete suhtes ning vajadusel korrigeerida valkudega seonduvat ravimi annust.
Fenütoiin	Fenütoiini lisamine klosapiini sisaldavale raviskeemile võib põhjustada klosapiini plasmakontsentratsiooni langust.	Kui on vaja kasutada fenütoiini, tuleb patsienti hoolikalt jälgida psühhoosinähtude süvenemise või taastekke suhtes.
Liitium	Samaaegsel kasutamisel võib suurendada riski maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) tekkeks.	Jälgida MNS'i nähtude ja sümptomite suhtes.
CYP1A2 indutseerivad ravimid (nt omeprasool)	Samaaegsel kasutamisel võib väheneda klosapiini sisaldus.	Arvestada klosapiini toime võimaliku nõrgenemisega.
CYP1A2 inhibeerivad ravimid (nt fluvoksamiin, kofeiin, tsiprofloksatsiin)	Samaaegsel kasutamisel võib suurendada klosapiini sisaldus.	Kõrvaltoimete sagenemise võimalus. Ettevaatlik peab olema ka CYP1A2 inhibeerivate ravimite samaaegse kasutamise lõpetamisel, sest klosapiini sisaldus väheneb.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Klosapiini kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Seetõttu tuleb Leponex'i raseduse ajal kasutada ainult siis, kui oodatav kasu kaalub selgelt üles võimaliku riski.

##### Mitteteratogeensed toimed

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumide (kaasaarvatud klosapiini) saanud vastsündinul on risk kõrvaltoimete tekkeks, sh ekstrapüramidaalsed reaktsioonid ja/või ärajätunähud, mis võivad varieeruda raskuse ja kestvuse poolest pärast sünnitust. Teatatud on agiteeritusest, hüpertoniast,

hüpotooniast, treemorist, unisusest, respiratoorsest distressist või söömishäiretest. Sellest tulenevalt on vaja vastsündinuid hoolikalt jälgida.

#### Rinnaga toitmine

Loomkatsed näitavad, et klosapiin eritub rinnapiima ja mõjutab rinnapiimatoidul imikut; seetõttu ei tohi klosapiini kasutamise ajal last rinnaga toita.

#### Fertiilsus

Klosapiini toime kohta inimeste viljakusele on andmed piiratud.

#### Fertiilses eas naised

Teistelt antipsühhootikumidelt klosapiinile ülemineku järgselt võib taastuda normaalne menstruaaltsükkel. Seetõttu peavad fertiilses eas naised kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Klosapiin võib põhjustada sedatsiooni ja alandab krambiläve, seetõttu tuleb vältida sõidukijuhtimist ja tehniliste aparaatide käsitsemist (eriti ravi esimestel nädalatel).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Klosapiini kõrvaltoimed on enamasti prognoositavad ravimi farmakoloogiliste omaduste põhjal, välja arvatud agranulotsütoos (vt lõik 4.4). Selle ohu tõttu piirdub ravimi kasutamine ravile resistentse skisofreenia ja Parkinsoni tõve käigus ilmneva psühhooosi raviga juhtudel, kus standardravi ei ole olnud tõhus. Kuigi verepildi jälgimine on tähtis osa klosapiini saavate patsientide ravist, peab arst olema teadlik teistest harva esinevatest, kuid tõsistest kõrvaltoimetest, mida saab varajastes staadiumides diagnoosida ainult hoolika jälgimise ja patsiendi küsitlemise teel, et vältida haigestumust ja suremust.

Kõige tõsisemad klosapiini manustamisega kaasnevad kõrvaltoimed on agranulotsütoos, krambid, kardiovaskulaarsed tüsistused ja palavik (vt lõik 6 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on unisus/sedatsioon, pearinglus, tahhükardia, kõhukinnisus ja hüpersalivatsioon.

Kliiniliste uuringute andmed näitasid, et erinev hulk klosapiiniga ravitud patsiente (7,1...15,6%) katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu, kusjuures arvesse võeti ainult need kõrvaltoimed, mida oli võimalik põhjendatult omistada klosapiinile. Sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida peetakse ravi katkestamise põhjusteks, on leukopeenia, unisus, pearinglus (välja arvatud vertiigo) ja psühhootiline häire.

#### Vere- ja lümfisüsteemi häired

Klosapiinravile omaseks riskiks on granulotsütoopenia ja agranulotsütoosi teke. Kuigi agranulotsütoos on ravi lõpetamise järgselt üldjuhul pöörduv, võib see viia sepsise tekkeni ja lõppeda surmaga. Kuna ravi kohene lõpetamine on vajalik eluohtliku agranulotsütoosi tekke vältimiseks, on kohustuslik leukotsüütide arvu jälgimine (vt lõik 4.4). Tabelis 3 on esitatud agranulotsütoosi hinnanguline esinemissagedus iga klosapiini raviperioodi kohta.

**Tabel 3:** Agranulotsütoosi hinnanguline esinemissagedus<sup>1</sup>

Raviperiood	Agranulotsütoosi esinemissagedus vaatluse 100000 isikunädala <sup>2</sup> kohta
Nädalad 0...18	32,0
Nädalad 19...52	2,3
Nädal 53 ja edasi	1,8

<sup>1</sup> Allikas: Ühendkuningriigi Clozaril'i patsiendi jälgimise talituse (UK Clozaril Patient Monitoring Service) pikaajalise registri andmed vahemikus 1989...2001.

<sup>2</sup> Isikuaeg on individuaalsete ajaühikute summa, mille jooksul registrisse kaasatud patsiendid puutusid kokku klosapiiniga enne agranulotsütoosi tekkimist. Näiteks 100000 isikunädalat saab vaadelda kui 1000 patsienti, kes kaasati registrisse 100 nädalaks ( $100 \cdot 100 = 100000$ ) või 200 patsienti, kes kaasati registrisse 500 nädalaks ( $200 \cdot 500 = 100000$ ) enne agranulotsütoosi tekkimist.

Ühendkuningriigi Clozaril'i patsiendi jälgimise talituse pikaajalise registri andmetel on agranulotsütoosi kumulatiivne esinemissagedus (0...11,6 aastat vahemikus 1989...2001) 0,78%. Enamik juhtudest (ligikaudu 70%) ilmneb esimesel 18 ravikuul.

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Klosapiinravi ajal on harva kirjeldatud glükoositaluvuse häireid ja/või diabeedi teket või süvenemist. Väga harva on eelneva hüperglükeemia anamneesita patsientidel klosapiinravi ajal kirjeldatud rasket hüperglükeemiat, mis mõnikord viis ketoatsidoosi/hüperosmolaarse kooma tekkeni. Glükoositase normaliseerus enamikul patsientidest pärast klosapiini ärajätmist ning üksikutel juhtudel hüperglükeemia taastekkis ravi uuesti alustamise järgselt. Kuigi enamikul patsientidest esinesid insuliinsõltumatu diabeedi riskifaktorid, on hüperglükeemiat dokumenteeritud ka teadaolevate riskifaktoriteta patsientidel (vt lõik 4.4).

#### Närvisüsteemi häired

Väga sageli täheldatud kõrvaltoimed on uimasus/sedatsioon ja pearinglus.

Klosapiin võib põhjustada EEG muutusi, kaasa arvatud terava/aeglase laine komplekside teket. Ravim alandab annusest sõltuvalt krambiläve ja võib esile kutsuda müokloonilisi tõmbusi või generaliseerunud hoogusid. Need sümptomid tekivad suurema tõenäosusega annuse kiire suurendamise korral ja olemasoleva epilepsiaga patsientidel. Sellistel juhtudel tuleb annust vähendada ja vajadusel alustada krambilävest ravi. Karbamasepiinist tuleb hoiduda tema võimaliku luuüdi funktsiooni pärssiva toime tõttu ning teiste antikonvulsantide puhul tuleb arvestada farmakokineetilise koostoime võimalusega. Harvadel juhtudel võib klosapiiniga ravitud patsientidel tekkida deliirium.

Väga harva on klosapiini saavatel, eelnevalt teiste antipsühhootikumidega ravitud patsientidel kirjeldatud tardiivset düskineesiat. Patsiendid, kellel tardiivne düskineesia tekkis teiste antipsühhootikumide kasutamisel, on klosapiini kasutamise ajal paranenud.

#### Südame häired

Tekkida võib tahhükardia või posturaalne hüpotensioon koos minestusega või ilma, eriti esimestel ravinädalatel. Hüpotensiooni esinemissagedust ja raskust mõjutab annuse tiitrimise kiirus ja ulatus. klosapiini kasutamisel on kirjeldatud sügava hüpotensiooni tagajärjel tekkinud tsirkulatoorse kollapsi, eriti seoses agressiivse tiitrimisega, mille võimalikeks tõsisteks tagajärgedeks on südame- või hingamisseiskus.

Vähemusel Leponex'iga ravitud patsientidest tekivad teiste antipsühhootikumide puhul täheldatuga sarnased EKG muutused, sealhulgas ST-segmendi depressioon ning T-saki lameneimine või inversioon, mis normaliseeruvad pärast Leponex'i ärajätmist. Nende muutuste kliiniline tähtsus ei ole selge. Kuid selliseid kõrvalekaldeid on täheldatud müokardiidiga patsientidel, mida tuleb seetõttu arvesse võtta.

Üksikjuhtudel on kirjeldatud südame rütmihäireid, perikardiiti/perikardi efusiooni ja müokardiiti, millest mõned juhud on lõppenud surmaga. Enamik müokardiidi juhtudest ilmnes esimese 2 kuu jooksul pärast Leponex-ravi alustamist. Kardiomiopaatia tekkis üldjuhul hiljem ravi käigus.

Mõnede müokardiidi (ligikaudu 14%) ja perikardiidi/perikardi efusiooni juhtudega samaaegselt on kirjeldatud eosinofiiliat; siiski ei ole teada, kas eosinofiilia on kardiidi usaldusväärne prognostiline näitaja.

Müokardiidi või kardiomiopaatia tunnusteks ja sümptomiteks on püsiv tahhükardia puhkeolekus, südamepekslemine, südame rütmihäired, rindkerevalu ning muud südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid (nt ebaselge põhjusega väsimus, hingeldus, tahhüpnöe) või müokardiinfarkti meenutavad sümptomid. Muud sümptomid, mis võivad esineda lisaks ülalmainitutele, on gripitaolised sümptomid.

Ebaselge põhjusega äkksurma juhtusid on teadaolevalt esinenud konventsionaalseid antipsühhootikumide saavate psühhiaatriliste patsientide seas, aga ka ravi mittesaanud psühhiaatrilistel patsientidel. Leponex'iga ravitud patsientidel on selliseid surmajuhtumeid esinenud väga harva.

#### Vaskulaarsed häired

Harva on kirjeldatud trombemboolia juhtusid.

#### Respiratoorsed häired

Väga harva on tekkinud hingamisdepressioon või hingamisseiskus koos tsirkulatoorse kollapsiga või ilma (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Seedetrakti häired

Väga sageli on täheldatud kõhukinnisust ja hüpersalivatsiooni ning sageli iiveldust ja oksendamist. Väga harva võib tekkida iileus (vt lõik 4.4). Harva võib Leponex-ravi olla seotud düsfaagiaga. Düsfagiaga patsientidel või ägeda üleannustamise tagajärjel võib tekkida söödud toidu aspiratsioon.

#### Maksa ja sapiteede häired

Tekkida võib maksa aminotransferaaside aktiivsuse mööduv, asümptomaatiline suurenemine ning harva hepatiit ja kolestaatiline ikterus. Väga harva on kirjeldatud fulminantset maksanekroosi. Ikteruse tekkimisel tuleb Leponex-ravi lõpetada (vt lõik 4.4). Harvadel juhtudel on kirjeldatud ägedat pankreatiiti.

#### Neerude häired

Üksikjuhtudel on seoses Leponex-raviga kirjeldatud ägedat interstitsiaalset nefriiti.

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harva on kirjeldatud priapismi.

#### Üldised häired

Leponex'i üksinda või kombinatsioonis liitumi või teiste kesknärvisüsteemi mõjutavate ainetega saavatel patsientidel on kirjeldatud maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) juhtusid.

Kirjeldatud on ägedaid võõrutusreaktsioone (vt lõik 4.4).

Järgnevas tabelis (tabel 4) on toodud kokkuvõtte spontaanselt ja kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimetest.

**Tabel 4:** Ravist tingitud kõrvaltoimete esinemissageduse andmed spontaansete ja kliinilistest uuringutest saadud teadete põhjal

Kõrvaltoimed on jaotatud esinemissageduse järgi järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Vere ja lümfisüsteemi häired**

Sage:	Leukopeenia/leukotsüütide arvu langus/neutropeenia, eosinofilia, leukotsütoos
Aeg-ajalt:	Agranulotsütoos
Harv:	Aneemia
Väga harv:	Trombotsütopeenia, trombotsüteemia

**Endokriinsüsteemi häired**

Teadmata:	Pseudofeokromotsütoom*
-----------	------------------------

**Immuunsüsteemi häired**

Teadmata:	Angioödeem*, leukotsütoklastiline vaskuliit*
-----------	--

**Ainevahetus- ja toitumishäired**

Sage:	Kehakaalu suurenemine
Harv:	Diabeedi ägenemine, glükoositaluvuse häired
Väga harv:	Hüperosmolaarne kooma, ketoatsidoos, raske hüperglükeemia, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia,

**Psühhiaatrilised häired**

Sage:	Düsartria
Aeg-ajalt:	Düsfeemia (kogelemine)
Harv:	Ärevus, rahutus

**Närvisüsteemi häired**

Väga sage:	Uimasus/sedatsioon, pearinglus
Sage:	Hood/krambid/müokloonilised tõmbused, ekstrapürimidaalsümptomid, akatiisia, treemor, rigiidsus, peavalu
Aeg-ajalt:	Maligne neuroleptiline sündroom
Harv:	Segasus, deliirium
Väga harv:	Tardiivne düskineesia, obsessiiv-kompulsiivsed sümptomid
Teadmata:	Koliinergiline sündroom*, EKG muutused*

**Silma kahjustused**

Sage:	Ähmane nägemine
-------	-----------------

**Südame häired**

Väga sage:	Tahhükardia
Sage:	EKG muutused
Harv:	Tsirkulatoorne kollaps, arütmiaid, müokardiit, perikardiit/perikardi efusioon
Väga harv:	Kardiomüopaatia, südameseiskus
Teadmata:	Müokardi infarkt, mis võib lõppeda surmaga*, valu rinnus/stenokardia*

**Vaskulaarsed häired**

Sage:	Minestus, posturaalne hüpotensioon, hüpertensioon
Harv:	Trombemboolia
Teadmata:	Venoosne trombemboolia

**Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired**

Harv:	Toidu aspiratsioon, pneumoonia ja alumiste hingamisteede infektsioon, mis võib lõppeda surmaga
Väga harv:	Hingamisdepressioon/-seiskus
Teadmata:	Ninakinnisus*

**Seedetrakti häired**

Väga sage	Kõhukinnisus, hüpersalivatsioon
Sage:	Iiveldus, oksendamine, isutus, suukuivus
Harv:	Düsfaagia
Väga harv:	Soolesulgus/paralüütiline iileus/roojapeetus, kõrvalsüljenäärme suurenemine
Teadmata:	Kõhulahtisus*, ebamugavustunne kõhus/kõrvetised/düspepsia*, koliit*

### **Maksa ja sapiteede häired**

Sage:	Maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine
Harv:	Pankreatiit, hepatiit, kolestaatiline ikterus
Väga harv:	Fulminantne maksanekroos
Teadmata:	Maksasteatoos*, maksanekroos*, maksatoksilisus*, maksafibroos*, makstatsirroos*, maksahäired, sealhulgas need, mis viivad eluohtlike tagajärgedeni, näiteks maksakahjustus (hepaatiline, kolestaatiline ja kombineeritud), maksapuudulikkus, mis võib olla eluohtlik ja maksasiirdamine*

### **Naha ja nahaaluskoe kahjustused**

Väga harv:	Nahareaktsioonid
Teadmata:	Pigmentatsiooni häired*

### **Lihaskoe ja sidekoe kahjustused**

Teadmata:	Lihasnõrkus, lihasspasimid, lihasvalu*, süsteemne erütematoosne luupus*
-----------	---

### **Neerude ja kuseteede häired**

Sage:	Uriinipeetus, uriinipidamatus
Väga harv:	Interstitsiaalne nefriit
Teadmata:	Neerupuudulikkus*, öine enurees*

### **Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid**

Väga harv:	Priapism
Teadmata:	Ravimi ärajätusündroom vastündinul (vt lõik 4.6)

### **Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired**

Väga harv:	Priapism
------------	----------

### **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid**

Sage:	Healoomuline hüpertermia, higistamise/temperatuuriregulatsiooni häired, palavik, väsimus
Väga harv:	Ebaselge põhjusega äkksurm

### **Uuringud**

Harv:	Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine
-------	---

\* Turuletulekujärgsel kogemusel (kiirteatud ja kirjandus) põhinevad kõrvaltoimed.

Väga harva on täheldatud ventrikulaarset tahhükardiat ja QT-intervalli pikenemist, mis võib olla seotud *torsades de pointes*'i tekkega, kuigi puudub lõplik põhjuslik seos selle ravimi kasutamisega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Ägedate Leponex'i mürgistusjuhtude puhul on letaalsus olnud ligikaudu 12%. Enamasti on surma põhjuseks kardiaalne puudulikkus või aspiratsioonipneumoonia ning annus ületanud 2000 mg. Teatatud on patsientidest, kes on paranenud 10000 mg ületavast üleannusest. Mõnedel täiskasvanul, kes enne ei olnud Leponex'i kasutanud, põhjustas 400 mg annus eluohtlikku koomat ja ühel juhul ka surma. Lastel on 50...200 mg annus põhjustanud sügavat sedatsiooni või koomat, kuid ei lõppenud surmaga.

### Tunnused ja sümptomid

Uimasus, letargia, arefleksia, kooma, segasus, hallutsinatsioonid, ärevus, deliirium, ekstrapüramidaalsümptomid, hüperrefleksia, krampid; hüpersalivatsioon, müdriaas, ähmane nägemine, termolabiilsus; hüpotensioon, kollaps, tahhükardia, südamerütmihäired; aspiratsioonipneumoonia, hingeldus, hingamisdepressioon või -puudulikkus.

### Ravi

Leponex'i üleannustamise korral puudub kindel antidoot.



Maoloputus ja/või aktiivsõe manustamine esimese 6 tunni vältel pärast ravimi sissevõtmist. Peritoneaal- ja hemodialüüs ei ole tõenäoliselt efektiivsed. Jälgida tuleb südamegevust ja hingamist, määrata happe-aluse tasakaalu, vajadusel rakendada sümptomaatilist ravi. Vältida adrenaliini ja selle derivaatide kasutamist hüpotoonia ravimisel võimaliku vastupidise toime tõttu!

Haige jälgimine on vajalik vähemalt 5 päeva jooksul, et vältida võimalikke hilisreaktsioone.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antipsühhootilised ained. ATC-kood: N05AH02

#### Toimemehhanism

Klosapiin on psühhosivastase toimega ravim, mis erineb klassikalistest antipsühhootikumidest.

Loomkatsete andmetel ei põhjusta klosapiin katalepsiat ega väldi apomorfiini või amfetamiini poolt põhjustatud stereotüüpset käitumist. See on nõrk D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>, ja D<sub>5</sub> dopamiinireseptorite blokaator.

#### Farmakodünaamilised toimed

Klosapiinil on tugev adreno-, kolino- ja histaminoblokeeriv ning ärritusreaktsiooni pidurdav toime. Täheledatakse ka antiserooniinergilisi omadusi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniliselt avaldab klosapiin kiiret ja tugevat sedatiivset ning tugevat psühhosivastast toimet (skisofreeniahaigetel, kes on resistentsed teiste ravimite suhtes). Klosapiin leevendab nii positiivseid kui ka negatiivseid skisofreeniasümptome. Avatud kliinilises uuringus, kus osalenud 319 ravile resistentsel patsiendil said ravi 12 kuu vältel, täheldati kliiniliselt olulist paranemist 37% patsientidest esimesel ravinädalal ja veel 44% 12. kuu lõpuks. Paranemist defineeriti kui lühikese psühhiaatrilise hindamiskaala skoori umbes 20% vähenemist algväärtusest. Lisaks on kirjeldatud kognitiivse düsfunktsiooni mõningate aspektide paranemist.

Võrreldes klassikaliste antipsühhootikumidega põhjustab klosapiin vähem väljendunud ekstrapüramidaalreaktsioone, nagu äge düstoonia, parkinsonismi sarnased kõrvaltoimed ja akatiisia. Erinevalt klassikalistest antipsühhootikumidest põhjustab klosapiin vähe või ei põhjusta üldse prolaktiinitaseme tõusu, hoides seeläbi ära kõrvaltoimed nagu günekomastia, amenorröa, galaktorröa ja impotentsus.

Klosapiinravist tingitud potentsiaalselt tõsised kõrvaltoimed on granulotsütopeenia ja agranulotsütoos, mille hinnanguline esinemissagedus on vastavalt 3% ja 0,7%. Seda riski silmas pidades peab klosapiini kasutamine piirduma patsientidega, kes on ravile resistentsed või Parkinsoni tõve korral esineva psühhosiga patsientidega, kui muud ravivõimalused ei ole olnud tõhusad (vt lõik 4.1) ja kellele saab regulaarselt teha hematoloogilised uuringud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Suu kaudu manustatud ravimist imendub 90...95%. Toit ei mõjuta imendumise kiirust ega ulatust. Klosapiini biosaadavus on 50...60%.

#### Jaotumine

Säilitusravi korral (manustamisel 2 korda ööpäevas) saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 2,1 (0,4...4,2) tunni jooksul. Suhteline jaotuvusruumala on 1,6 l/kg. Plasmavalkudega seondub 95% ravimist.

### Biotransformatsioon/metabolism

Klosapiin metaboliseerub peaaegu täielikult. Ainult üks põhimetaboliitidest (desmetüülklosapiin) on aktiivne - farmakoloogiline toime sarnaneb klosapiiniga, kuid on tunduvalt nõrgem ja lühiajalisem.

### Eritumine

Leponex'i eritumine on kahefaasiline keskmise lõpliku poolväärtusajaga 12 tundi (vahemik: 6 kuni 26 tundi). Pärast ühekordse 75 mg annuse manustamist oli keskmine lõplik poolväärtusaeg 7,9 tundi; see tõusis 14,2 tunnini kui jõuti stabiilse seisundini manustades 75 mg päevas vähemalt 7 päeva. Uriinis ja roojas on märgatavad ainult väga väikesed kogused muutumatut ravimit, hinnanguliselt 50% manustatud annusest eritub metaboliitidena uriiniga ja 30% roojaga.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Stabiilses seisundis viib annuse suurendamine 37,5 mg-lt kuni 75 ja 150 mg-ni kaks korda ööpäevas plasmakontsentratsiooni/aja kõveraalse ala (AUC) ning plasma kõrgeima ja madalaima kontsentratsiooni lineaarsele annusest sõltuvale suurenemisele.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele (reproduktsoonitoksilisus vt lõik 4.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Magneesiumstearaat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Povidoon K30  
Talk  
Maisitärklis  
Laktoosmonohüdraat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PE/PVDC/alumiinium blister  
PVC/PVDC/alumiinium blister  
Pakendi suurus: 50 tabletti.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10  
FIN-02130, Espoo, Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

25 mg tabletid: 216398  
100 mg tabletid: 216298

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4/09/1998  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28/03/2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014