

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Klosapiin võib põhjustada agranulotsütoosi. Selle kasutamine peab piirduma patsientidega:

- kellel on skisofreenia, mis ei allu ravile antipsühhootikumiga või kui see ravi ei ole talutav, või kellel on Parkinsoni tõvega seotud psühhosis, mille korral muud ravimeetmed ei ole olnud tõhusad (vt lõik 4.1),
- kellel on ravieelselt 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 ravi lõpetamist klosapiiniga (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 peab määrama range meditsiinilise järelevalve all vastavalt ametlikele soovistele (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 kardiomiopaatia 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 ravi klosapiiniga koheselt lõpetada ja suunata patsient kohe kardioloogi konsultatsioonile (vt lõik 4.4).

Patsiente, kellel tekib klosapiinist tingitud müokardiit või kardiomiopaatia, ei tohi klosapiiniga uuesti ravida (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Clozapine Accord 25 mg tabletid  
Clozapine Accord 100 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

25 mg: üks tablett sisaldab 25 mg klosapiini.  
100 mg: üks tablett sisaldab 100 mg klosapiini.

INN. *Clozapinum*

### Taedaolevat toimet omav abiaine

25 mg: üks tablett sisaldab 46 mg laktoosi.  
100 mg: üks tablett sisaldab 182 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

25 mg: kahvatukollased kuni kollased, ümmargused, ligikaudu 6,0 mm läbimõõduga katmata tabletid, mille ühel küljel on "FC" ja "1" kummalgi pool poolitusjoont ja teine külg on sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

100 mg: kahvatukollased kuni kollased, ümmargused, ligikaudu 10,0 mm läbimõõduga katmata tabletid, mille ühel küljel on "FC" ja "3" kummalgi pool poolitusjoon ja teine külg on sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Ravile resistentne skisofreenia

Ravile resistentse skisofreenia ravi ning skisofreeniaga patsientidel, kellel esinevad rasked, ravimatud neuroloogilised kõrvaltoimed teiste antipsühhootikumide, kaasa arvatud atüüpiliste antipsühhootikumide suhtes.

Ravile resistentset 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 psühhooos

Parkinsoni tõve käigus esinevate psühhootiliste häirete ravi juhtudel, kui standardravi ei ole olnud efektiivne.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annustamine on individuaalne, kasutada tuleb minimaalset toimivat annust. Annuste jaoks, mis ei ole teostatavad/praktilised selle tugevusega, on saadaval selle ravimi teised tugevused. Ettevaatlik annuse kohandamine ja jagatud annustega ravirežiim on vajalikud selleks, et minimeerida hüpotensiooni, krampihoogude ja sedatsiooni riski.

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

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 eelmiselt antipsühhootiliselt ravilt klosapiinile

Üldiselt ei soovitata kasutada klosapiini koos teiste antipsühhootikumidega. Kui patsiendil, kes saab suukaudset antipsühhootilist ravi, alustatakse ravi klosapiiniga, on soovitatav esmalt lõpetada teise antipsühhootikumi kasutamine, vähendades annust järk-järgult.

Soovitatavad annused on järgmised:

##### Ravile resistentse skisofreeniaga patsiendid

### *Ravi alustamine*

12,5 mg üks või kaks korda esimesel päeval, millele järgneb 25 mg üks või kaks korda teisel päeval. 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 psühhosivastast 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*

Täieliku terapeutilise kasu saamiseks võivad mõned patsiendid vajada suuremaid annuseid, sel juhul on lubatud annuste mõistlik suurendamine (mitte üle 100 mg) kuni 900 mg päevas. Üle 450 mg ööpäevas manustamisel tuleb arvestada suurenenud kõrvaltoimete (eriti krambihood) riskiga.

### *Säilitusannus*

Maksimaalse ravitoime saavutamise järel saab paljusid patsiente tõhusalt säilitada väiksemate annustega. Seetõttu on soovitatav tiitrimine ettevaatlikult allapoole. Ravi tuleb jätkata vähemalt 6 kuud. Kui ööpäevane annus ei ületa 200 mg, piisab ühest manustamiskorrast päevas (öhtul).

### *Ravi lõpetamine*

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

### *Ravi taasalustamine*

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

### *Psühhootilised häired Parkinsoni tõve korral, kui standardravi ei olnud efektiivne*

#### *Ravi alustamine*

Algannus ei tohi ületada 12,5 mg ööpäevas, manustatuna öhtul. 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 tuleb eelistatavalt manustada ühekordse annusena öhtul.

#### *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 psühhosinähud 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.

Neutropeenია või agranulotsütoosi tekkimisel tuleb ravi kohe 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 klosapiini manustada ettevaatlikult jälgides regulaarselt maksafunktsiooni analüüsi (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Uuringuid lastega ei ole läbi viidud. Puuduvad ohutuse ja efektiivsuse andmed lastel ja alla 16-aastastel noorukitel. Ravimit ei tohi antud vanuserühmas kasutada kuni täiendavate andmete selgumiseni.

##### *60-aastased ja vanemad patsiendid*

Ravi on soovitatav alustada eriti väikese annusega (12,5 mg üks kord ööpäevas esimesel päeval) ja edasi annust suurendada kuni 25 mg ööpäevas.

#### Manustamisviis

Klosapiini manustatakse suukaudselt.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus klosapiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellele ei saa teha regulaarseid vereanalüüse.
- Anamneesis toksiline või idiosünkraatiline granulotsütopeenia/agranulotsütoos (erandiks eelnevast kemoteraapiast põhjustatud granulotsütopeenia/agranulotsütoos).
- Anamneesis klosapiinist tingitud agranulotsütoos.
- Ravi klosapiiniga ei tohi alustada koos ainete, millel on märkimisväärne potentsiaal agranulotsütoosi tekkeks; depoo-antipsühhootikumide samaaegsest kasutamisest tuleb hoiduda.
- Luuüdi supressioon.
- Ravile allumatu epilepsia.
- Alkohoolne jm toksilised psühhosid, ravimürgistus, komatoosne seisund.
- Tsirkuloorne kollaps ja/või kesknärvisüsteemi depressioon, sõltumata põhjusest.
- Risked 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 suurem os 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. Kontroll peab jätkuma kogu ravi kestel ning 4 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist klosapiiniga.

Enne klosapiiniga ravi 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 vajab ravi katkestamist. Ravimit ei tohi määrata kahe vereanalüüsi vahelisest intervallist pikemaks ajaks.

Clozapine Accord'i kasutamine tuleb kohe lõpetada juhul, kui leukotsüütide arv on alla  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) või ANC alla  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) mis tahes ajal klosapiiniga ravi jooksul. Patsientidel, kellel on ravi Clozapine Accord'iga 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 kohe, kui ilmnevad mis tahes tüüpi infektsiooninähtud. 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 kohe teha vereanalüüs. Raviarstid peavad registreerima kõikide vereanalüüsides 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 ravi alustamist klosapiiniga kontrollima hematoloog.

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

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

Leukotsüütide arvu ja verevalemist tuleb kontrollida 10 päeva jooksul enne klosapiiniga ravi alustamist tagamaks, et ravi saavad ainult normiväärtuste vahemikku jääva ravieelse leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvuga ( $\text{WBC} \geq 3500/\text{mm}^3$  ( $\geq 3,5 \times 10^9/l$ ) ja  $\text{ANC} \geq 2000/\text{mm}^3$  ( $\geq 2,0 \times 10^9/l$ )) patsiendid. Pärast ravi alustamist klosapiiniga tuleb leukotsüütide arvu ja neutrofiilide absoluutarvu kontrollida kord nädalas 18 nädala jooksul ning seejärel vähemalt iga nelja nädala järel.

Kontrolli tuleb jätkata kogu ravi kestel ja 4 nädala jooksul pärast klosapiiniga ravi lõpetamist või kuni hematoloogiliste näitajate paranemiseni (vt allpool „Madal leukotsüütide arv/ANC“). Igal visiidil tuleb haigele meenutada, et ta pöörduks arsti poole mis tahes tüüpi infektsiooninähtude, palaviku, kurguvalu või muude gripitaoliste sümptomite ilmnemisel. Infektsiooni tekkimisel tuleb kohe kontrollida leukotsüütide arvu ja diferentseeritud verepilti.

#### Madal leukotsüütide arv/ANC

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

Clozapine Accord-ravi tuleb kohe lõpetada, kui leukotsüütide arv on alla  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ) või neutrofiilide absoluutarv alla  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) klosapiiniga ravi jooksul. Leukotsüütide arvu ja valemit tuleb seejärel määrata iga päev ning patsiente tuleb hoolega jälgida gripilaadsete sümptomite või infektsioonile viitavate teiste sümptomite suhtes.

Hematoloogiliste näitajate kinnitamiseks soovitatakse teha kaks vereanalüüsi kahel järjestikusel päeval; klosapiin tuleb siiski ära jätta pärast esimest vereanalüüsi.

Pärast ravi lõpetamist klosapiiniga peab hematoloogiline kontroll jätkuma kuni verepildi normaliseerumiseni.

**Tabel 1**

Vererakkude arv		Vajalik tegevus
Leukotsüüdid/ $\text{mm}^3$ (l)	ANC/ $\text{mm}^3$ (l)	
$\geq 3500$ ( $\geq 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 2000$ ( $\geq 2,0 \times 10^9$ )	Jätkata klosapiini ravi
$\geq 3000$ kuni $< 3500$ ( $\geq 3,0 \times 10^9$ kuni $< 3,5 \times 10^9$ )	$\geq 1500$ kuni $< 2000$ ( $\geq 1,5 \times 10^9$ kuni $< 2,0 \times 10^9$ )	Jätkata klosapiini ravi, teha vereanalüüs kaks korda nädalas kuni vererakkude arvu stabiliseerumise või suurenemiseni
$< 3000$ ( $< 3,0 \times 10^9$ )	$< 1500$ ( $< 1,5 \times 10^9$ )	Lõpetada kohe klosapiini ravi, teha vereanalüüs iga päev kuni hematoloogiliste kõrvalekallete taandumiseni, jälgida infektsiooninähtude suhtes. Ravimit ei tohi uuesti kasutada.

**Kui klosapiini ravi on lõpetatud ja leukotsüütide arv väheneb sellele vaatamata alla  $2000/\text{mm}^3$  ( $2,0 \times 10^9/l$ ) ja/või neutrofiilide absoluutarv alla  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/l$ ), peab ravi juhtima kogunud hematoloog.**

#### Ravi katkestamine hematoloogilistel põhjustel

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

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

#### Ravi katkestamine teistel 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 ravi klosapiiniga katkestatakse 4 nädalaks või kauemaks, on järgneva 18 ravinädala jooksul vajalik iganädalane kontroll ning annust tuleb uuesti järk-järgult suurendada (vt lõik 4.2).

#### Teised ettevaatusabinõud

##### Ravim sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

##### Eosinofiilia

**Eosinofiilia** korral on soovitatav ravi klosapiiniga katkestada juhul, kui eosinofiilide arv suureneb üle  $3000/\text{mm}^3$  ( $3,0 \times 10^9/l$ ). Ravi tohib uuesti alustada alles pärast seda, kui eosinofiilide arv on langenud alla  $1000/\text{mm}^3$  ( $1,0 \times 10^9/l$ ).

##### Trombotsütopeenia

**Trombotsütopeenia** korral on soovitatav ravi klosapiiniga katkestada juhul, kui trombotsüütide arv

väheneb alla 50000/mm<sup>3</sup> (50x10<sup>9</sup>/l).

### Kardiovaskulaarsed häired

Ravi ajal klosapiiniga 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 klosapiiniga ravi 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 **kardiomiüopaatia** teket, mis hõlmab ka surmaga lõppenud juhtusid. Müokardiiti või kardiomiüopaatiat tuleb kahtlustada patsientidel, kellel tekib püsiv tahhükardia puhkeolekus, eriti kahel esimesel ravikuul, ja/või südamepekslemine, südame rütmihäired, rindkerevalu ja teised südamepuudulikkuse nähud ja sümptomid (nt ebaselge põhjusega väsimus, hingeldus, tahhüpnöe) või müokardiinfarkti meenutavad sümptomid. Teised sümptomid, mis võivad esineda lisaks ülalmainitutele, on gripitaolised sümptomid. Müokardiidi või kardiomiüopaatia kahtluse korral tuleb ravi klosapiiniga kohe lõpetada ja suunata patsient otsekohe kardioloogi konsultatsioonile.

Patsientidel, kellel on klosapiini ravi ajal diagnoositud kardiomiüopaatia teke, on potentsiaal mitraalklapi puudulikkuse tekkeks. Klosapiini raviga seotud kardiomiüopaatia juhtudel on teatatud mitraalklapi puudulikkusest. Nende mitraalklapi puudulikkuse juhtude korral registreeriti kahedimensioonilise ehhokardiograafia (2DEcho) alusel kas kerge või mõõdukas mitraalregurgitatsioon (vt lõik 4.8).

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

### Müokardiinfarkt

Turuletulekujärgselt on teatatud **müokardiinfarkti** esinemisest, kaasa arvatud surmaga lõppenud juhtumitest. 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 perekonna anamneesis **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

Kuna klosapiini võib seostada **trombemboolia riskiga**, tuleb vältida haigete immobiliseerimist. Antipsühhootikumide kasutamisel on kirjeldatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtumeid. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel on VTE sageli kaasuvaks riskifaktoriks, siis tuleb kõik VTE riskifaktorid välja selgitada enne ravi klosapiiniga ja selle ajal ning vastavad ohutusabinõud kasutusele võtta.

### Krambihood

Epilepsia anamneesiga patsiente tuleb ravi ajal klosapiiniga 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 kolinoblokeerv toime, mis võib põhjustada soovimatuid toimeid kogu kehas. Hoolikalt tuleb jälgida patsiente, kellel esineb **eesnäärme suurenemine** või **suletudnurga glaukoom**. Arvatavasti antikolinergiliste omaduste tõttu on klosapiini seostatud erineva raskusega **sooleperistaltika häiretega**, ulatusega **kõhukinnisusest kuni soolesulguse, roojapeetuse, paralüütilise iileuse, megakooloni ja sooleinfarkti/isheemiani** (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 kõhuõõne operatsioon, kuna need seisundid võivad olukorda halvendada. Tähtis on kõhukinnisus avastada ja seda aktiivselt ravida.

### Palavik

Ravi ajal klosapiiniga 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 välistada infektsiooni võimalus või agranulotsütoosi teke. Kõrge palaviku esinemise korral tuleb arvestada **maligse neuroleptilise sündroomi** (MNS) võimalusega. Kui kinnitatakse MNS diagnoos, tuleb klosapiini manustamine kohe lõpetada ja tarvitusele võtta nõuetekohased meditsiinilised meetmed.

### Kukkumised

Klosapiin võib põhjustada krambihoogusid, somnolentsust, ortostaatilist hüpotensiooni, motoorset ja sensorset ebastabiilsust, mis võib viia kukkumiste ning nende tagajärjel luumurdude või muude vigastusteni. Patsientide puhul, kelle haigused, seisundid või kasutatavad ravimid võivad neid mõjusid tugevdada, tuleb hinnata kukkumise riski antipsühhootikumiga ravi alustamisel ja perioodiliselt pikaajalist antipsühhootikumravi saavate patsientide puhul.

### Metaboolsed muutused

Atüüpilisi antipsühhootilisi ravimeid, sealhulgas klosapiini on seostatud metaboolsete muutustega, mis võivad suurendada kardiovaskulaarset/tserebrovaskulaarset riski. Nimetatud metaboolsed muutused võivad olla 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 ravi ajal klosapiiniga 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 ravi ajal regulaarselt määrata tühja kõhu vere glükoosisisaldus. Patsientidel, kellel tekivad atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise ajal hüperglükeemia sümptomid, tuleb määrata tühja kõhu vere glükoosisisaldus. Osadel juhtudel hüperglükeemia taandus pärast atüüpiliste antipsühhootikumide võtmise lõpetamist; osad patsiendid vajasisid aga jätkuvat diabeediravi, vaatamata põhjuseks oleva ravimi võtmise lõpetamist. Klosapiini ärajätmist tuleb kaaluda patsientidel, kellel hüperglükeemia aktiivne ravi ei ole olnud tõhus.

### *Düslipideemia*

Patsientidel, keda ravitakse atüüpiliste antipsühhootikumidega, sealhulgas klosapiiniga, on täheldatud kõrvalekaldeid lipiidide tasemes. Klosapiini kasutavaid patsiente on soovitatav kliiniliselt jälgida, sealhulgas hinnata nende lipiidide taset ravi alguses ja korrapäraselt pärast seda.

#### *Kehakaalu suurenemine*

Atüüpiliste antipsühhootikumide, sealhulgas klosapiini kasutamisel on täheldatud kehakaalu suurenemist. Soovitatav on kehakaalu kliiniline jälgimine.

#### Tagasilöögiefekt, ärajätunähtud

Pärast klosapiini kasutamise järsku lõpetamist on teatatud ägedatest ärajätunähtudest, mistõttu on soovitatav ravi lõpetada järk-järgult. Kui ravi klosapiiniga on vaja järsult lõpetada (nt leukopeenia tõttu), tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida psühhootiliste sümptomite kordumise ja kolinergilise tagasilöögiga seotud sümptomite suhtes, nagu profuusne higistamine, peavalu, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus.

#### Patsientide erirühmad

##### *Maksakahjustus*

Stabiilsete olemasolevate maksafunktsiooni häiretega patsiendid võivad klosapiini kasutada, kuid neile tuleb regulaarselt teha maksafunktsiooni testid. Maksafunktsiooni testid tuleb teha patsientidele, kellel tekivad ravi ajal klosapiiniga **maksafunktsiooni häire** võimalikud 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 lõik 4.2 „Ravi taasalustamine“) ainult juhul, kui maksafunktsiooni testide tulemused on normaalsed. Sellistel juhtudel tuleb pärast klosapiini uuesti kasutusele võtmist hoolikalt kontrollida maksafunktsiooni.

##### *Patsiendid vanuses 60 aastat ja enam*

Patsientidel vanusega 60 aastat ja vanemad soovitatakse ravi alustada väiksema annusega (vt lõik 4.2).

Ravi ajal klosapiiniga 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.

#### Suurenenud suremus dementsel eakatel

Andmed kahest suurest vaatlusuuringust näitavad, et antipsühhootikume kasutataval eakatel dementsel patsientidel on täheldatud vähest suremuse suurenemist, võrreldes antipsühhootikume mitte kasutavate patsientidega. Ei ole piisavalt andmeid, et täpselt hinnata ohu suurust ja suurenenud riski põhjus ei ole teada.

Clozapine Accord ei ole näidustatud dementsusega seotud käitumishäirete raviks.

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

#### Samaaegne kasutamine vastunäidustatud

Ravimid, mis pärsivad luuüdi funktsiooni, ei tohi kasutada samaaegselt Clozapine Accord'iga (vt lõik 4.3).

Pikatoimelisi depoo-antipsühhootikume (millel on müelosupressiivne toime) ei tohi kasutada koos Clozapine Accord'iga, 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 narkootilised ained, antihistamiinikumid ja bensodiasepiinid) tsentraalseid toimeid. Eriline ettevaatus on vajalik juhul, kui ravi klosapiiniga alustatakse patsientidel, kes saavad bensodiasepiini või mõnda teist psühhotroopset 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 oluline CYP1A2 inhibiitorite, nagu kofeiini (vt allpool), perasiini 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 seenevastased ravimid, tsimetidiin, erütromütsiin ja proteaasi inhibiitorid, kuigi mõningaid koostoimeid on kirjeldatud. Hormonaalsed kontratseptiivid (sh östrogeenide ja progesteronide kombinatsioonid või ainult progesteron) on CYP1A2, CYP3A4 ja CYP2C19 inhibiitorid. Seetõttu võib hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise alustamine või lõpetamine nõuda klosapiini annuse kohandamist vastavalt individuaalsele meditsiinilisele vajadusele. 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.

On teatatud harvaesinevatest, kuid tõsistest krampihoogudest, kaasa arvatud krampihoogude teke mitte-epileptikutel, ja üksikutest deliiriumi juhtudest, 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 isoensüümide inhibiitorid või indutseerijad. Seni ei ole täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid tritsükliliste antidepressantide, fenotiasiinide ja Ic klassi antiarütmikumidega, mis teadaolevalt seonduvad tsütokroom P450D6-ga.

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

Allolevas tabelis 2 on toodud klosapiiniga kõige olulisemateks peetavate ravimite koostoimed. Loetelu ei ole lõplik.

**Tabel 2.** Kõige sagedasemad ravimite 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 suureneeda 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 KNS'i mõjutavate teiste 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 seonduvad 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 suureneeda risk 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, perasiin või suukaudsed kontratseptiivid (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Samaaegsel kasutamisel võib suureneeda klosapiini sisaldus.	Kõrvaltoimete sagenemise võimalus. Ettevaatlik peab olema ka CYP1A2 või CYP3A4 inhibeerivate ravimite samaaegse kasutamise lõpetamisel, sest klosapiini sisaldus võib väheneda.  CYP2C19 inhibeeriv toime on minimaalne.
--	---	--

#### 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). Raseduse ajal tuleb klosapiini määrata ettevaatusega.

Raseduse kolmanda trimestri ajal antipsühhootikumidega (sh klosapiin) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete tekkeks, sh ekstrapüramidaalsed reaktsioonid ja/või ärajätunähud, mis võivad varieeruda raskuse ja kestvuse poolest pärast sünnitust. Teatatud on agiteeritusest, hüpertooniast, hüpotooniast, treemorist, unisusest, respiratoorsest distressist või söömishäiretest. Sellest tulenevalt on vaja vastsündinuid hoolikalt jälgida.

##### Imetamine

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. Klosapiin ei mõjutanud isaste ja emaste rottide fertiilsust, manustatuna kuni 40 mg/kg, mis vastab inimese terapeutilisele annusele 6,4 mg/kg või ligikaudu kolmandikule maksimaalsest lubatud täiskasvanud inimese annusele.

##### 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 tegevusi, nagu autojuhtimine või masinate käsitsemine, eriti ravi esimestel nädalatel.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

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 25, 50 ja 100 mg tablettide korral ka Parkinsoni tõvega ilmneva psühhooosi raviga juhtudel, kus standardravi ei ole olnud tõhus. Kuigi verepildi jälgimine on oluline klosapiini saavate patsientide ravist, peab arst olema teadlik teistest harva esinevatest, kuid tõsisest kõrvaltoimetest, mida saab varajastes staadiumides diagnoosida ainult patsiendi hoolika jälgimise ja küsitlemise teel, et vältida haigestumist ja suremust.

Kõige tõsisemad klosapiini manustamisega kaasnevad kõrvaltoimed on agranulotsütoos, krambilhood, kardiovaskulaarsed tüsistused ja palavik (vt lõik 4.4). Kõige sagedamad 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 peeti ravi katkestamise põhjusteks, olid leukopeenia, unisus, pearinglus (välja arvatud vertiigo) ja psühhootiline häire.

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Klosapiiniga ravile omaseks riskiks on granulotsütopeenia 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 100 000 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 klosapiini patsiendi jälgimise talituse (*UK Clozapine 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 100 000 isikunädalat saab vaadelda kui 1000 patsienti, kes kaasati registrisse 100 nädalaks ( $100 \cdot 100 = 100\,000$ ) või 200 patsienti, kes kaasati registrisse 500 nädalaks ( $200 \cdot 500 = 100\,000$ ) enne agranulotsütoosi tekkimist.

Ühendkuningriigi klosapiini 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

Ravi ajal klosapiiniga on harva kirjeldatud glükoositaluvuse häireid ja/või diabeedi teket või süvenemist. Väga harva on eelneva hüperglükeemia anamneesita patsientidel ravi ajal klosapiiniga kirjeldatud rasket hüperglükeemiat, mis mõnikord viis ketoatsidoosi/hüperosmolaarse kooma tekkeni. Glükoositaseme 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 krambihoogusid. Need sümptomid tekivad suurema tõenäosusega annuse kiire suurendamise korral ja olemasoleva epilepsiaga patsientidel. Sellistel juhtudel tuleb annust vähendada ja vajadusel alustada krambivastast 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 tsirkulatoorset

kollapsit, eriti seoses agressiivse tiitrimisega, mille võimalikeks tõsisteks tagajärgedeks on südame- või hingamisseiskus.

Vähemusel klosapiiniga ravitud patsientidest tekivad teiste antipsühhootikumide puhul täheldatuga sarnased EKG muutused, sealhulgas ST-segmendi depressioon ning T-saki lamenumine või inversioon, mis normaliseeruvad pärast klosapiini 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 klosapiiniga 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, tahhünoe) või müokardiinfarkti meenutavad sümptomid. Teised 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. Klosapiiniga 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 klosapiini 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 ravi klosapiiniga lõpetada (vt lõik 4.4). Harvadel juhtudel on kirjeldatud ägedat pankreatiiti.

#### Neerude häired

Üksikjuhtudel on seoses klosapiini raviga kirjeldatud ägedat interstitsiaalset nefriiti.

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harva on kirjeldatud priapismi.

#### Üldised häired

Klosapiini üksinda või kombinatsioonis liitiumi või teiste kesknärvisüsteemi mõjutavate ainetega saavatel patsientidel on kirjeldatud maliigse neuroleptilise sündroomi (MNS) juhtusid.

Kirjeldatud on ägedaid ärajäturreaktsioone (vt lõik 4.4).

#### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

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).

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Teadmata	Sepsis*
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Sage	Leukopeenia/leukotsüütide arvu langus/neutropeenia, eosinofiilia, leukotsütoos
Aeg-ajalt	Agranulotsütoos
Harv	Aneemia
Väga harv	Trombotsütopeenia, trombotsüteemia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Teadmata	Angioödeem*, leukotsütoklastiline vaskuliit*, ravimilööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)*
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Teadmata	Pseudofeokromotsütoom*
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Sage	Kehakaalu suurenemine
Harv	Suhkurtõbi, glükoositaluvuse häired, rasvumine*
Väga harv	Hüperosmolaarne kooma, ketoatsidoos, raske hüperglükeemia, hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia
<b>Pühhaatrilised häired</b>	
Sage	Düsartria
Aeg-ajalt	Düsfeemia
Harv	Agiteeritus, rahutus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Uimasus/sedatsioon, pearinglus
Sage	Krambihood/krambid/müokloonilised tõmbused, ekstrapürimidaalsümptomid, akatiisia, treemor, rigiidsus, peavalu
Aeg-ajalt	Maliigne neuroleptiline sündroom
Harv	Segasus, deliirium
Väga harv	Tardiivne düskineesia, obsessiiv-kompulsiivsed sümptomid
Teadmata	Kolinergiline sündroom (pärast järsku ravi lõpetamist)*, muutused EEG-s*, pleurototoonus*, rahutute jalgade sündroom*
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	Ähmane nägemine
<b>Südame häired</b>	
Väga sage	Tahhükardia
Sage	EKG muutused
Harv	Tsirkulatoorne kollaps, arütmiaid, müokardiit, perikardiit/perikardi efusioon
Väga harv	Kardiomiopaatia, südameseiskus
Teadmata	Müokardiinfarkt*,**, müokardiit*,**, valu rinnus/stenokardia*, kodade virvendus*, palpitatsioonid*, klosapiini ravist tingitud kardiomiopaatiaiga seotud mitraalklapi puudulikkus*
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Sage	Minestus, posturaalne hüpotensioon, hüpertensioon
Harv	Trombemboolia
Teadmata	Hüpotensioon*, venoosne trombemboolia
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	

Harv	Toidu aspiratsioon, pneumoonia ja alumiste hingamisteede infektsioon, mis võib lõppeda surmaga, unepnoe sündroom*
Väga harv	Hingamisdepressioon/-seiskus
Teadmata	Pleuraefusioon*, ninakinnisus*
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Kõhukinnisus, hüpersalivatsioon
Sage	Iiveldus, oksendamine, isutus, suukuivus
Harv	Düsfaagia
Väga harv	Soolesulgus/paralüütiline iileus/roojapeetus, kõrvalsüljenäärme suurenemine
Teadmata	Megakoolon*,**, sooleinfarkt/isheemia*,**, soole nekroos*,**, soolehaavand*,** ja soole perforatsioon*,**, kõhulahtisus*, ebamugavustunne kõhus/kõrvetised/düspepsia*, koliit*
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage	Maksaensüümide 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 fataalne ja maksasiirdamine*
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga harv	Nahareaktsioonid
Teadmata	Pigmentatsiooni häired*
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Teadmata	Rabdomüolüüs*, lihasnõrkus*, lihasspasmid*, lihavalu*, süsteemne erütematoosne luupus*
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Sage	Uriinipeetus, uriinipidamatus
Väga harv	Tubulointerstitsiaalne nefriit
Teadmata	Neerupuudulikkus*, öine enurees*
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>	
Teadmata	Ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Väga harv	Priapism
Teadmata	Retrograadne ejakulatsioon*
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Sage	Healoomuline hüpertermia, higistamise/temperatuuri regulatsiooni häired, palavik, väsimus
Väga harv	Ebaselge põhjusega äkksurm
Teadmata	Polüserosiit*
<b>Uuringud</b>	
Harv	Kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	
Aeg-ajalt	Kukkumised (seotud klosapiini poolt põhjustatud krambihogude, somnolentsuse, ortostaatilise hüpotensiooni, motoorse ja sensoorse ebastabiilsusega)*

\* Turuletulekujärgsel kogemusel (spontaansed teatised ja kirjandus) põhinevad kõrvaltoimed.

\*\* Need kõrvaltoimed lõppesid mõnikord surmaga.

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest

kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Klosapiini ägeda tahtliku või juhusliku üleannustamise korral, mille tulemus on kättesaadav, on letaalsus olnud ligikaudu 12%. Enamik surmadest olid seotud kardialse puudulikkuse või aspiratsiooni pneumooniaga ning esinesid üle 2000 mg annuste korral. Teatatud on patsientidest, kes on paranenud 10000 mg ületavast üleannusest. Mõnedel täiskasvanutel, peamiselt neil, kes enne ei olnud klosapiini 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.

### Nähud ja sümptomid

Uimasus, letargia, arefleksia, kooma, segasus, hallutsinatsioonid, agiteeritus, deliirium, ekstrapüramidaalsümptomid, hüperrefleksia, krampid; hüperalivatsioon, müdriaas, ähmane nägemine, termolabiilsus; hüpotensioon, kollaps, tahhükardia, südame rütmihäired; aspiratsioonipneumoonia, hingeldus, hingamisdepressioon või -puudulikkus.

### Ravi

Klosapiini üleannustamise korral puudub kindel antidoot.

Maoloputus ja/või aktiivsõe manustamine esimese 6 tunni vältel pärast ravimi sissevõtmist. Peritoneaal- ja hemodialüüs ei ole tõenäoliselt efektiivsed. Sümptomaatiline ravi pideva südamegevuse ja hingamise jälgimisega, elektrolüütide ja happe-aluse tasakaalu monitooring. Vältida adrenaliini kasutamist hüpotoonia ravimisel võimaliku vastupidise toime tõttu.

Jälgimine on vajalik vähemalt 5 päeva jooksul võimalike hilisreaktsioonide tõttu.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antipsühhootilised ained; diasepiinid, oksasepiinid, tiasepiinid ja oksepiinid, 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, kuid tugev D<sub>4</sub>-dopamiinireseptorite blokaator.

### Farmakodünaamilised toimed

Klosapiinil on tugev adreno-, kolino- ja histaminoblokeeriv ning ärritusreaktsiooni pidurdav toime. Täheldatud on ka antiserotoninergilisi 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 skisofreenia sümptome. Avatud kliinilises uuringus, kus osalenud 319 ravile resistentsel patsientidel 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 ligikaudu 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.

Klosapiiniga ravist 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 klosapiinist imendub 90...95%. Toit ei mõjuta imendumise kiirust ega ulatust. Klosapiin läbib mõõdukalt esmase passaaži metabolismi, mille tulemuseks on absoluutne biosaadavus 50...60%.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon/metabolism

Klosapiin metaboliseerub peaaegu täielikult CYP1A2 ja CYP3A4 vahendusel, ja mingil määral CYP2C19 ja CYP2D6 vahendusel. Ainult üks põhimetaboliitidest (desmetüülklosapiin) on aktiivne. Tema farmakoloogiline toime sarnaneb klosapiiniga, kuid on tunduvalt nõrgem ja lühiajalisem.

### Eritumine

Klosapiini 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 ööpäevas vähemalt 7 päeva. Uriinis ja roojas on märgatavad ainult väga väikesed kogused muutumatut ravimit, hinnanguliselt ligikaudu 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 kõveraala (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 (reproduktsioonitoksilisus vt lõik 4.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Povidoon K30  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Magneesiumstearaat  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Tabletid on saadaval alumiinium - PVC/PVDC blisterpakendis.

Pakendi suurused:

25 mg: 7, 14, 28, 30, 40, 50, 100 või 500 tabletti blisterpakendis.

100 mg: 14, 28, 30, 40, 50, 60, 84, 100 või 500 tabletti blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

25 mg: 933517

100 mg: 933617

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.03.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11.09.2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2023