

Leponex (klotsapiini)

**Lisätoimenpiteitä
agranulosytoosin,
sydänlihastulehduksen ja
kardiomyopatian riskin
minimoimiseksi**

Lääkkeen määräjän opas

Klotsapiini

Tämän oppaan tarkoituksena on tukea lääkäreitä klotsapiinia määrätessä ja auttaa ymmärtämään agranulosytoosin, sydänlihastulehduksen ja kardiomyopatian riskiä sekä auttaa vähentämään niiden esiintymistä ja vakavuutta. Tämä dokumentti on vain opas, tutustu valmisteyhteenvedoon ennen klotsapiinin määräämistä. Tämän oppaan on laatinut myyntiluvan haltija.

Klotsapiini on hyväksytty seuraaviin indikaatioihin:

- Klotsapiini on tarkoitettu hoitoresistenteille skitsofreniapotilaille sekä skitsofreniapotilaille, jotka saavat muilla psykoosilääkkeillä, mukaan lukien uudemmat (epätyypilliset) psykoosilääkkeet, vaikeita neurologisia häirtävaikutuksia, joita ei pystytä hoitamaan.
- Klotsapiini on tarkoitettu myös Parkinsonin taudin yhteydessä esiintyvien psykoottisten häiriöiden hoitoon silloin, kun standardihoito on epäonnistunut.

Klotsapiini saattaa aiheuttaa agranulosytoosia, sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa. Klotsapiinia määrävien lääkäreiden on tarkoin noudatettava turvallisuusohjeita. Tästä syystä seuraavia varotoimenpiteitä on suositeltavaa noudattaa yllä mainittujen riskien minimoimiseksi:

Agranulosytoosi:

- Klotsapiini saattaa aiheuttaa agranulosytoosia. Sitä tulisi käyttää ainoastaan potilaille:
- joilla on skitsofrenia ja joille ei saada vastetta psykoosilääkityksellä tai jotka eivät siedä hoitoa; potilaille, joilla on Parkinsonin tautiin liittyvä psykoosi silloin, kun muut hoidot ovat epäonnistuneet; joilla on hoitoa aloitettaessa normaali valkosolulöydös (valkosolut $\geq 3500 \text{ mm}^3$ ($\geq 3.5 \times 10^9/l$), absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC) $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2.0 \times 10^9/l$)), ja joilta voidaan määrittää säännöllisesti valkosoluarvot (WBC) ja absoluuttinen neutrofiilien (ANC) määrä.
 - Klotsapiinia ei tule määrätä potilaille, joilla on aikaisempi klotsapiinin aiheuttama agranulosytoosi tai aikaisempi toksinen tai idiosynkraattinen granulositytopenia/ agranulosytoosi (paitsi aikaisemman kemoterapian aiheuttama granulositytopenia/ agranulosytoosi). Lääkäriin tulee varmistaa, että samanaikaisesti ei ole käytössä muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan suuri mahdollisuus aiheuttaa agranulosytoosia.
 - Ennen hoidon aloittamista lääkärin on varmistettava parhaan kykynsä mukaan, ettei potilaalla ole aiemmin ollut klotsapiinin aiheuttamaa hematologista häirtävaikutusta, joka on vaatinut hoidon keskeyttämisen. Lääkettä ei tule määrätä kerrallaan pidemmäksi aikaa kuin kahden veriarvojen määrittämisen väli on.
 - Hoidon aloittamisen jälkeen on valkosolujen määrää ja absoluuttista neutrofiilien määrää säännöllisesti tarkkailtava viikoittain ensimmäisten 18 viikon ajan ja vähintään neljän viikon välein sen jälkeen.
 - Seuranta on jatkettava koko hoidon ajan ja 4 viikkoa sen jälkeen, kun klotsapiini on lopetettu kokonaan tai kunnes veriarvot ovat normalisoituneet.
 - Jos valkosoluarvo laskee hoidon aikana tasolle $3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/l$) – $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/l$) tai absoluuttinen neutrofiilien (ANC) määrä tasolle $2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/l$) – $1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/l$), on veriarvot määritettävä vähintään kahdesti viikossa, kunnes potilaan valkosoluarvot stabiloituvat vähintään tasolle $3000\text{--}3500/\text{mm}^3$ ($3.0\text{--}3.5 \times 10^9/l$), tai korkeammalle ja ANC tasolle $1500\text{--}2000/\text{mm}^3$ ($1.5\text{--}2.0 \times 10^9/l$) tai korkeammalle.

- Klotsapiinihoito on keskeytettävä heti valkosolujen määrän laskiessa alle $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/l$) tai absoluuttisen neutrofiilien määrän laskiessa alle $1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/l$) hoidon aikana.

Verisolujen määrä		Toimenpide
• WBC/ mm^3 (/l)	• ANC/ mm^3 (/l)	
• ≥ 3500 ($\geq 3.5 \times 10^9$)	• ≥ 2000 ($\geq 2.0 \times 10^9$)	• Jatka Leponex-hoitoa
• Välillä ≥ 3000 ja < 3500 • ($\geq 3.0 \times 10^9$ ja $< 3.5 \times 10^9$)	• Välillä ≥ 1500 ja < 2000 • ($\geq 1.5 \times 10^9$ ja $< 2.0 \times 10^9$)	• Jatka Leponex-hoitoa, määritä veriarvot vähintään kahdesti viikossa, kunnes arvot stabiloituvat tai kohoavat
• < 3000 ($< 3.0 \times 10^9$)	• < 1500 ($< 1.5 \times 10^9$)	• Lopeta Leponex-hoito välittömästi, verinäytteet otettava päivittäin, kunnes veriarvot normalisoituvat. Potilasta on tarkkailtava infektion varalta. Älä aloita lääkettä potilaalle uudestaan

- Potilaille, joiden Leponex-hoito on lopetettu valkosolujen määrän tai absoluuttisen neutrofiilien määrän vähenemisen takia, Leponex-valmistetta ei saa aloittaa uudelleen.
- Leponex-hoidon lopettamisen jälkeen, hematologin seuranta on jatkettava kunnes veriarvot ovat korjautuneet.
- Leponex-hoitoa saavaa potilasta tulee muistuttaa jokaisella käynnillä ilmoittamaan minkä tahansa infektion tai flunssan kaltaisten oireiden, kuten kuumeen tai kurkkukivun ilmentyessä. Verisoluuarvot tulee tarkistaa välittömästi, jos mitään näistä oireista ilmenee.
- Potilaita, joilla on ollut jokin primaarinen luuytimen häiriö, voidaan hoitaa vain, jos hyöty katsotaan riskiä suuremmaksi. Ennen Leponex-hoidon aloittamista hematologin on arvioitava nämä potilaat tarkkaan.
- Hoidon aloittamista tulee harkita tarkkaan potilaille, joiden valkosoluarvo on pieni hyvänlaatuisen etnisen neutropenian takia. Leponex-hoito voidaan aloittaa ainoastaan hematologin suostumuksella.

Lääkäreitä rohkaistaan pitämään kirjaa kaikista potilaiden verituloksista ja ryhtymään tarvittaviin toimenpiteisiin, jotta potilaalle ei vahingossa aloiteta hoitoa uudelleen tulevaisuudessa.

Sydänlihastulehdus ja kardiomyopatia

Klotsapiini voi aiheuttaa sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa.

- Leponex-valmisteen käyttöön liittyy lisääntynyt sydänlihastulehduksen riski erityisesti kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana, mutta myös myöhemmin. Joissakin tapauksissa sydänlihastulehdus on johtanut kuolemaan. Kardiomyopatia ilmenee yleensä hoidon myöhäisessä vaiheessa. Myös kuolemaan johtaneita kardiomyopatia-tapauksia on raportoitu harvoin Leponex-hoidon yhteydessä.

- Sydänlihastulehdusta ja kardiomyopatiaa tulee epäillä, jos potilaalla on pysyvää takykardiaa levossa, etenkin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja/tai palpitaatiota, rytmihäiriöitä, rintakipua ja muita sydämen vajaatoiminnan merkkejä ja oireita (esim. selittämätön väsymys, hengenahdistus, takypnea) tai sydäninfarktia muistuttavia oireita. Muita mahdollisia oireita edellä mainittujen lisäksi voivat olla flunssankaltaiset oireet. Leponex-hoito tulee keskeyttää heti, jos epäillään sydänlihastulehdusta tai kardiomyopatiaa ja potilas tulee heti ohjata kardiologille.
- Jos EKG:ssä on samanlaisia muutoksia kuin muilla psykoosilääkkeillä, mukaan lukien S-T-segmentin lasku ja T-aallon madaltumista tai inversiota, sydänlihastulehduksen mahdollisuus on otettava huomioon.
- Potilailla, joilla on todettu Leponex-hoidon yhteydessä kardiomyopatia, saattaa kehittyä hiippaläpän vuoto. Hiippaläpän vuotoa on raportoitu kardiomyopatiatapauksissa Leponex-hoidon yhteydessä. Nämä hiippaläpän vuototapaukset raportoitiin joko lievinä tai keskivaikeina mitraalivuotoina sydämen kaksikulotteisella kaikukuvauksella todennettuna (2DEcho).
- Jos klotsapiini aiheuttaa potilaalle sydänlihastulehduksen tai kardiomyopatian, ei Leponex-valmistetta saa antaa uudestaan.
- Klotsapiinia ei tule määrätä potilaille, joilla on vakavia sydänsairauksia.

Hoidon uudelleen aloittaminen

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

Potilaille on annettava potilaan koulutusmateriaali ja neuvontaa seuraavista asioista:

- Klotsapiinihoidon aloittaminen
- Potilaan hoito klotsapiinilla
- Veriarvojen seurannan taajuus
- Tiedot lisääntyneestä sydänlihastulehduksen ja kardiomyopatian riskistä klotsapiinihoidon yhteydessä

Katso tarkempia tietoja Leponexin valmisteyhteenvedosta: <https://www.terveysportti.fi/apps/laake/>.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

Fimealle: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA. www.fimea.fi

Tai myyntiluvan haltijalle: Viatrix Oy, sähköposti infofi@viatrix.com, puhelin 0207209555