CLOZAPINE HAMA PHARMA (Tablets) (clozapine 25 or 100 mg)

as an absolute neutrophil count (ANC) less than 500/mm3. Agranulocytosis can lead to serious infection and death. Prior to initiating treatment with CLOZAPINE, obtain a baseline white blood cell (WBC) count and ANC. The ANC must be greater than or equal to 2500/mm3 and the WBC must be greater than or equal to 3500/mm3 for a patient to begin treatment with CLOZAPINE. During treatment, patients must have regular monitoring of ANC and WBC. Discontinue CLOZAPINE and do not exchallenge if the ANC is less than 1000/mm3 or the WBC is less than 2000/mm3.

recnainenge it the ANU'S tests than 1000/mms of the WBL. Is test stand 2000/mms. Advise patients to immediately report symptoms consistent with agranulocytosis or infection (e.g., fever, weakness, lethargy, or sore throat).

Orthostatic Hypotension, Bradycardia, Syncope: Orthostatic hypotension, bradycardia, syncope, and cardiac arrest have occurred with CLOZAPINE treatment. The risk is highest during the initial titration period, particularly with rapid dose escalation. These reactions can occur with the first dose, with doses as low as 12.5 mg per day. Initiate treatment at 12.5 mg once or twice daily; titrate slowly; and use divided dosages, Use CLOZAPINE cautiously in patients with cardiovascular or

leivided dosages. Use CLOZAPINE continuely in proteins with cardiovascular oreerborysactiner disease or conditions medisposing to hypotension (e.g., dehydration, use of antihypertensive medications). Seturners Seturnes have occurred with CLOZAPINE treatment. The risk is dosse-related. Initiate treatment at 12.5 mg, titrate gradually, and use divided dosing. Use caution when administering CLOZAPINE to patients with a history of seizures or other predisposing risk factors for seizure (CNS pathology, medications that lower the seizure threshold, alcohol abuse). Caution patients about engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause serious risk to themselves or others. Myocarditis and Cardiomyopathy: Fatal myocarditis and cardiomyopathy have occurred with CLOZAPINE treatment. Discontinue CLOZAPINE and obtain a cardiac evaluation upon suspicion of these reactions. Consider the possibility of myocarditis or cardiomyopathy if chest pain, tachycardia, palpitations, dyspnea, fever, Ilu-like symptoms, hypotension, or ECG changes occur.

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis: Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are

patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs at at an increased risk of death. CLOZAPINE is not approved for use in patients wit dementia-related psychosis.

Composition and Excipients: Each tablet contains: clozapine 25 or 100 mg. Excipients: Aerosil 200, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, vidone, Corn starch, Talc.

Mechanism of Action and Pharmacodynamics: CLOZAPINE is classified as an 'atypical' antipsychotic drug because its profile of binding to dopamine receptors and its effects on various dopamine mediated behaviors differ from those exhibited by more typical antipsychotic drug products. In particular, although CLOZAPINE does interfere with the binding of dopamine at D1, D2, D3 and D5 receptors, and has a high affinity for the D4 receptor, it does not induce catalepsy apomorphine-induced stereotypy. CLOZAPINE als acts as an antagonist at adrenergic, cholinergic, histaminergic and

servolonergic receptors.

Pharmacokinetics: In man, Clozapine tablets (25 mg and 100 mg)
are equally bioavailable relative to a Clozapine solution. Following are equally bioavailable relative to a Clozapine solution. Following a dosage of 100 mg bi.d., the average steady state peak plasma concentration was 319 ng/ml, occurring at the average of 2.5 hours after dosing. Food does not appear to affect the systemic bioavailablior of Clozapine. Thus, CLOZAPINE may be administered with or without food. Clozapine is approximately 97% bound to serum proteins. Clozapine is almost completely metabolized prior to excretion and only trace amounts of unchanged drug are detected in the urine and feces. The mean elimination half-life, after achieving steady state with g b.i.d. dosing, is 12 hours.

indications:

Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications:
Indications
Indications
Indications
Indications
Indications
Indicatio WBC/Neutropenia, Weight gain, Dystonia.

Precautions & Warnings:
- Severe Neutropenia: Clozapine tablets can cause neutropenia (a low absolute neutrophil count (ANC)), defined as a reduction

below pre-treatment normal levels of blood neutrophils. Severe neutropenia, ANC less than (<) 500/μL, occurs in a small percentage of patients taking clozapine tablets and is associated with an increase in the risk of serious and potentially fatal infections

with an increase in the risk of serious and potentially tatal infections. Risk of neutropenia appears greatest during the first 18 weeks on treatment and then declines.

*Clozapine Tablets Treatment and Monitoring in the General Patient Population: Obtain a CBC, including the ANC value, prior to initiating treatment with clozapine tablets to ensure the presence of a normal baseline neutrophil count (equal to or greater than 1500/µL). Patients in the general population with an ANC equal to or greater than (a) 1500/µL are considered within normal range and are distilled to initial treatment. Wealth ANC equal to or greater than (b) in the treatment of the consideration of the

than (2) 1500/µL are considered within normal range and are eligible to initiate treatment. Weekly ANC monitoring is required for all patients during the first 6 months of treatment. If a patient's ANC remains equal to or greater than 1500/µL for the first 6 months of treatment, monitoring frequency may be reduced to every 2 weeks for the next 6 months. If the ANC remains equal to or greater than 1500/µL for the second 6 months of continuous therapy, ANC monitoring frequency may be reduced to once every 4 weeks thereafter.

Clozapine Tablets Treatment and Monitoring in Patients with Benign Cluzapine rabies i rearment and wombing in a alteria with Denire Sthnic Neutropenia: Benign ethnic neutropenia (BEN) is a condition observed in certain ethnic groups whose average ANC values are lower than "standard" laboratory ranges for neutrophils. It is most commonly observed in individuals of African descent

lower than "standard" laboratory ranges for neutrophils. It is most commonly observed in individuals of African descent - Orthostatic Hypotension, Bradycardia, Syncope, and cardiac arrest have occurred with clozapine treatment. The risk is highest during the initial titration period, particularly with rapid dose-escalation. These reactions can occur with the first dose, at doses as low as 12.5 mg. These reactions can occur with the first dose, at doses as low as 12.5 mg. These reactions can be fatal. The syndrome is consistent with neurally mediated reflex bradycardia (NMRB). Use CLOZAPINE cautiously in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease or conditions predisposing to hypotension (e.g., dehydration, use of antihypertensive medications). For some patients who experience severe clozapine tablets-related neutropenia, the risk of serious psychiatric illness from discontinuing clozapine tablets treatment may be greater than the risk of rechallenge (e.g., patients with severe schizophrenic illness who have no treatment options other than clozapine tablets, A hematology consultation may be useful in deciding to rechallenge a patient. In Confirm all initial reports of ANC less than 1500/LL with a repeat ANC measurement within 24 hours. General, however, do not rechallenge patients who develop severe neutropenia with clozapine tablets or a clozapine product. If a patient will be rechallenge, the clinician should consider the patient and his/her caregiver about the benefits and risks of clozapine tablets rechallenge, and the severity and characteristics of the neutropenic episode.

of the neutropenic episode. If clozapine tablets are used concurrently with an agent known to cause neutropenia (e.g., some chemotherapeutic agents), consider monitoring patients more closely than the treatment guidelines provided in Tables 2 and 3. Consult with the treating oncologist in

patients receiving concomitant chemotherapy.

Falls: Clozapine tablets may cause somnolence, postural hypotension, motor and sensory instability, which may lead to falls and, consequently, fractures or other injuries. For patients with diseases, conditions, or medications that could exacerbate these effects, complete fall risk assessments when initiating antipsychotic treatment and recurrently

for patients on long-term antipsychotic therapy. Seizures: Use caution when administering CLOZAPINE to patients with a history of seizures or other predisposing risk factors for seizure (CNS pathology, medications that lower the seizure threshold, alcohol abuse). Caution patients about engaging in any activity where sudden loss of consciousness could cause serious risk to themselves or others.

Myocarditis and Cardiomyopathy and Mitral Valve Incompetence Fatal myocarditis and cardiomyopathy have occurred with CLÓZAPINE treatment. Discontinue CLOZAPINE and obtain a cardiac evaluation

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related

 $\begin{tabular}{ll} Psychosis: \\ CLOZAPINE is not approved for use in patients with dementia-related \\ \end{tabular}$

CLOZAPINE is not approved for use in patients with dementia-related psychosis.

Eosinophilia: Clozapine-related eosinophilia usually occurs during the first month of treatment. If eosinophilia develops during the first month of treatment. If eosinophilia develops during the CLOZAPINE treatment, evaluate promptly for signs and symptoms of systemic reactions, such as rash or other allergic symptoms, myocarditis, or other organ-specific disease associated with eosinophilia. If CLOZAPINE-related systemic disease is suspected, discontinue CLOZAPINE immediately.

OT Interval Prolongation: When prescribing CLOZAPINE, consider the presence of additional risk factors for QT prolongation and serious cardiovascular reactions. Discontinue CLOZAPINE if the QTc interval exceeds 500 msec.

Metabolic Changes: Alppical antipsychotic drugs, including CLOZAPINE have been associated with metabolic changes that can increase cardiovascular and cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and body weight gain.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus: Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics including clozapine tablets. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Neuroleptic Malignant Syndrome: Antipsychotic drugs including CLOZAPINE can cause a potentially fatal symptom complex referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS). Clinical manifestations of NMS include hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmias). The management of NMS should include (1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drug of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy, (2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring, and (3) treatment of comorbid medical conditions. Fever: During clozapine therapy, patients have experienced transient,

clozapine-related fever. Carefully evaluate patients with fever to rule out agranulocytosis or infection. Consider the possibility of NMS. *Hepatotoxicity*: Severe, life threatening, and in some cases fatal hepatotoxicity including hepatic failure, hepatic necrosis, and hepatitis have been reported in post marketing studies in patients treated with clozapine. Monitor for the appearance of signs and symptoms of hepatotoxicity such as fatique, malaise, anorexia, nausea, jaundice

of nepatiotixicity such as latigue, matalise, anorexia, nausea, jaurinice, bilirubinemia, coagulopathy, and hepatic encephalopathy. Perform serum tests for liver injury and consider permanently discontinuing treatment if hepatitis or transaminase elevations combined with other systemic symptoms are due to clozapine. Pulmonary Embolism: Pulmonary embolism and deep-vein thrombosis have occurred in patients treated with clozapine tablets. Consider the possibility of pulmonary embolism in patients when present with deep-vein thrombosis court with deep-vein thrombosis court with deep-vein thrombosis performance. who present with deep-vein thrombosis, acute dyspnea, chest pain, or with other respiratory signs and symptoms. Whether pulmonary embolus and deep-vein thrombosis can be attributed to clozapine or some characteristic(s) of patients is not clear.

Anticholinergic Toxicity: CLOZAPINE has potent anticholinergic effects. Treatment with CLOZAPINE can result in CNS and peripheral anticholinergic toxicity. Use with caution in the presence of narrow-angle glaucoma, concomitant anticholinergic medications, prostatic hypertrophy, or other conditions in which anticholinergic effects can lead to eight not be conditionally and the provided to the conditions of lead to significant adverse reactions

hypertrophy, or other conditions in which anticholinergic effects can lead to significant adverse reactions.

Interference with Cognitive and Motor Performance: CLOZAPINE can cause sedation and impairment of cognitive and motor performance. Caution patients about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that CLOZAPINE does not affect them adversely. These reactions may be dose-related. Consider reducing the dose if they occur. Tardive Dyskinesia: Tardive dyskinesia (TD) has occurred in patients treated with antipsychotic drugs, including CLOZAPINE. The syndrome consists of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements. The lowest effective dose should be used and the shortest duration necessary to control symptoms. Periodically assess the need for continued treatment. Consider discontinuing treatment if TD occurs. However, some patients may require treatment with CLOZAPINE despite the presence of the syndrome.

Cerebrovascular Adverse Reactions: CLOZAPINE should be used with caution in patients with risk factors for cerebrovascular adverse reactions.

reactions.

Recurrence of Psychosis and Cholinergic Rebound after Abrupt Discontinuation of CLOZAPINE: If abrupt discontinuation of CLOZAPINE is necessary, monitor carefully for the recurrence of psychotic symptoms and adverse reactions related to cholinergic rebound, such as profuse sweating, headache, nausea, vomiting and diarrhea

Pregnancy (category B): This medication should be used only when

clearly needed during pregnancy.

Lactation: This medication may pass into breast milk and have undesirable effects on a nursing infant. Breast feeding is not recommended while taking Clozapine.

Drug Interactions:
Potential for Other Drugs to Affect CLOZAPINE: Clozapine is a substrate for many cytochrome P450 isozymes, in particular CYP1A2, CYP3A4, and CYP2D6. Use caution when administering CLOZAPINE concomitantly with drugs that are inducers or inhibitors

<u>CYP1A2 Inhibitors:</u> Concomitant use of CLOZAPINE and CYP1A2 CYP1A2 Inhibitors: Concomitant use of CLOZAPINE and CYP1A2 inhibitors can increase plasma levels of clozapine, potentially resulting in adverse reactions. Reduce the CLOZAPINE dose to one third of the original dose when CLOZAPINE is coadministered with strong CYP1A2 inhibitors (e.g., fluvoxamine, ciprofloxacin, or enoxacin). The CLOZAPINE dose should be increased to the original dose when coadministration of strong CYP1A2 inhibitors include oral contraceptives and caffeine. Monitor patients closely when CLOZAPINE is coadministered with these inhibitors. Consider requires the CLOZAPINE is coadministered with these inhibitors.

with these inhibitors. Consider reducing the CLOZAPINE dosage if

necessary. CYP2D6 and CYP3A4 Inhibitors: Concomitant treatment with CLOZAPINE and CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors (e.g., cimetidine, escitalopram, erythromycin, paroxetine, bupropion, fluoxetine, quindine, culloxetine, terbinafine, or sertraline) can increase clozapine levels and lead to adverse reactions. Use caution and monitor patients closely when using such inhibitors. Consider reducing the CLOZAPINE close.

closely when using such inhibitors. Consider reducing the CLOŽAPINE dose.
CYP1A2 and CYP3A4 Inducers: Concomitant treatment with drugs that induce CYP1A2 or CYP3A4 can decrease the plasma concentration of clozapine, resulting in decreased effectiveness of CLOZAPINE. Tobacco smoke is a moderate inducer of CYP1A2. Strong CYP3A4 inducers include carbamazepine, phenytoin, St. John's wort, and rifampin. It may be necessary to increase the CLOZAPINE dose if used concomitantly with inducers of these enzymes. However, concomitant use of CLOZAPINE and strong CYP3A4 inducers is not recommended. Consider reducing the CLOZAPINE dosage when discontinuing coadministered enzyme inducers; because discontinuation of inducers can result in increased clozapine plasma levels and an increased risk of adverse reactions.

Drugs that Cause QT Interval Prolongation: use caution when administering concomitant medications that prolong the QT interval or inhibit the metabolism of clozapine. Drugs that cause QT prolongation include: specific antipsychotics (e.g., ziprasidone, iloperidone, chlorpromazine, thioridazine, mesoridazine, droperidol, and pimozide), specific antibiotics (e.g., enythromycin, gatifloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin), Class III antiarrhythmics (e.g., amiodarone, sotalol), and others (e.g., pentamidine, levomethadyl acetate, methadone, halofantrine, melloquine, dolasetron mesylate, probucol or tacrolimus).

Tectininus).

Potential for CLOZAPINE to Affect Other Drugs:
Concomitant use of CLOZAPINE with other drugs metabolized by
CYP2D6 can increase levels of these CYP2D6 substrates. Use
caution when coadministering CLOZAPINE with other drugs that are metabolized by CYP2D6. It may be necessary to use lower doses of such drugs than usually prescribed. Such drugs include specific antidepressants, phenothiazines, carbamazepine, and Type 1C antiarrhythmics (e.g., propafenone, flecainide, and encainide).

Dosage & Administration:

Dosage & Administration:
Required Laboratory Testing Prior to Initiation and During Therapy:
Prior to initiating treatment with CLOZAPINE, obtain a complete blood count (CBC) with differential. The absolute neutrophil count (ANC) must be greater than or equal to 2000/mm3 and the WBC must be greater than or equal to 3500 mm3 in order to initiate treatment. To continue treatment, the ANC and WBC must be president equality.

treatment. To continue treatment, the ANC and WBC must be monitored regularly.

Dosing Information: The starting dose is 12.5 mg once or twice daily. The total daily dose can be increased in increments of 25 mg to 50 mg per day, if well-tolerated, to achieve a target dose of 300 mg to 450 mg per day (administered in divided doses) by the end of 2 weeks. Subsequently, the dose can be increased once weekly or twice weekly, in increments of up to 100 mg. The maximum dose is 900 mg per day. To minimize the risk of orthostatic hypotension, bradycardia, and syncope, it is necessary to use this low starting dose, gradual titration schedule, and divided dosages.

CLOZAPINE can be taken with or without food.



Discontinuation of Treatment: In the event of planned termination of CLOZAPINE therapy, reduce the dose gradually over a period of 1 to 2 weeks. If abrupt discontinuation is necessary (because of agranulocytosis or another medical condition, for example), monitor carefully for the recurrence of psychotic symptoms and symptoms related to cholinergic rebound such as sweating, headache, nausea

related to chollergic rebound such as swearing, neadache, hauseat, vomiting, and diarrhea. Re-Initiation of Treatment: When restarting CLOZAPINE in patients who have discontinued CLOZAPINE (i.e., 2 days or more since the last dose), re-initiate with 12.5-mg once daily or twice daily. This is necessary to minimize the risk of hypotension, bradycardia, and syncope, if that dose is well tolerated, the dose may be increased to the previously therapeutic dose more quickly than recommended for initial treatment

Renal or Henatic Impairment or CYP2D6 Poor Metabolizers: It may be necessary to reduce the CLOZAPINE dose in patients with significant renal or hepatic impairment, or in CYP2D6 poor metabolizers.

metabolizers.
Dosage Adjustments with Concomitant use of CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 Inhibitors or CYP1A2, CYP3A4 Inducers:
Dose adjustments may be necessary in patients with concomitant use of: strong CYP1A2 inhibitors (e.g., fluvoxamine, ciprofloxacin, or enoxacin); moderate or weak CYP1A2 inhibitors (e.g., oral contraceptives, or cafeine); CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors (e.g., cimetidine, escitalopram, erythromycin, paroxetine, bupropion, fluoxetine, quinidine, duloxetine, terbinafine, or sertraline); CYP3A4 inducers (e.g., phenytoin, carbamazepine, St. John's wort, and rifampin); or CYP1A2 inducers (e.g., tobacco smoking).

Co-medications	Scenarios		
CO-medications	Lastet a discour	Discontinuin	
	Initiating clozapine tablets while taking a co-medication	Adding a comedication while taking clozapine tablets	Discontinuing a co-medication while continuing clozapine tablets
Strong CYP1A2 Inhibitors	Use one-third of the clozapine tablets dose.		Increase clozapine tablets dose based on clinical response.
Moderate or Weak CYP1A2 Inhibitors CYP2D6 or CYP3A4 Inhibitors	Monitor for adverse reactions. Consider reducing the clozapine tablets dose if necessary.		Monitor for lack of effectiveness. Consider increasing clozapine tablets dose if necessary.
Strong CYP3A4 Inducers	Concomitant use is not recommended. However, if the inducer is necessary, it may be necessary to increase the clozapine tablets dose. Monitor for decreased effectiveness.		Reduce clozapine tablets dose based on clinical response.
Moderate or weak CYP1A2 or CYP3A4 Inducers	Monitor for decreased effectiveness. Consider increasing the clozapine tablets dose if necessary.		Monitor for adverse reactions. Consider reducing the clozapine tablets dose if necessary.

Overdosage: The most commonly reported signs and symptoms associated with Clozapine overdose are: altered states of consciousness, including drowsiness, delirium and coma; tachycardia; hypotension; respiratory depression or failure; hypersalivation. Aspiration pneumonia and cardiac arrhythmias have also been reported. Seizures have occurred in a minority of reported cases. Fatal overdoses have been reported with Clozapine, generally at doses above 2500 mg. There have also been reports of patients recovering from overdoses well in

excess of 4 g.

Management of Overdose: Establish and maintain an airway; ensure adequate oxygenation and ventilation. Activated charcoal, which may be used with sorbitol, may be as or more effective than emesis or lavage, and should be considered in treating overdosage Cardiac and vital signs monitoring is recommended along with genera symptomatic and supportive measures. Additional surveillance should be continued for several days because of the risk of delayed effects. Avoid epinephrine and derivatives when treating hypotension, and quinidine and procainamide when treating cardiac arrhythmia.

Packaging: (3) blisters, each contains 10 tablets /carton box. Storage conditions: store at room temperature, below 30°C.

TPP1900000 THIS IS A MEDICAMENT

- A medicament is a product but unlike any other products. A medicament is a product which affects your health, and its consumptic contrary to instructions is dangerous for you. The production is dangerous for you. The product of the product of the product of the product of the product who sold the medicament. The doctor and the pharmaciare experts in medicine, its benefits and risks. On not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
 - KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN

Manufactured by: HAMA PHARMA Hama - Syria Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943



كلوزابين حماة فارما (أقراص) كلوزابين ٢٥ أو ١٠٠ ملغ

قدرة المحقيبات: يسبب الملاج بالكلوزايين ندرة الخيبات، وهو ما يعرف يأنه عدد العدلات الطائق (ANC) أقل من - حمارة والمبات يكن أن يؤدي إلى عدوى خطيرة والموت. قبل البدء في السلاج باستخدام الكلوزايين، ينبغي معرفة عدد خلايا الدم البيضاء الأساسي (WBC) وتعداد المدلات المقدل المساقد على المساقد على المساقد المساقد المساقد المساقد المساقد المساقد على المساقد على المساقد المساقد المساقد المساقد المساقد المساقد على المساقد المساقد

WBW الحير من إلى (1909 / ملهم المعربيق لبدء العلاج بالطوارايات أشته العلاج بيان بوطول المداح بالمساهرة بعت المائل ANC في 200 الكوارايات اشته العلاج بيان بوطول المن من ١٩٠١ أملية أو كان WBC و 300 أكبر أملماج. تقديم المشورة للمرضى للإباداغ الفوري عن الأعراض المتعلقة بندرة المخبيات أو العدوى (طل أخراض، الضعف، الحضول أو تقرع الحالق) المذخفاض صفعط الدم الانتصابي، بعدة القلب، الانجماء حدث انتخاض صفعط الدم الانتصابي، بعدة القلب، الانجماء حدث انتخاض صفعط الدم الانتصابي المنافقة على خلال فترة الزيادة الوطة بحراضة، وحصار قبلي أثناء العلاج محكوراياتي، يكون أخطر أعلى خلال فترة الزيادة الأولى المنافقة المنافقة على المنافقة على المنافقة على المنافقة على المنافقة على المنافقة على المنافقة الم ىلغ مرة أو مرتن يومياً؛ تزاد ببطء؛ مع استخدام جرعات مقسمة. يستخدم كلوزابين بحذر لدي لمرضى الذينُ يعانونُ من أمراض وعائبة قلبية أو وعانية أوماغية أو في الحالات المؤهبةُ لاَنخفاضُ صَغطُّ لدم (مثل التجفاف أواستخدام الأدوية الخافضة للضغط).

الدم (مثل الجهاف أواستخدام الأدوية الخافضة للضغط).
التفويات الصريهاة - حدث النوبات الصريعة أثناء العلاج بكلوزايين. اغاطر متعلقة بالجرعة.
يبدأ العلاج بجرعة ١٩٠٥ مقرة تتراوياء تعريجياء ما سنخدام جرعات مقسمة. يجب أخذ الخير
عند استعمال كلوزايين للمرضى الذين لديهم ناريح حدوث وبات صريعة أو عوامل أخير الأخرى
المهيئة خدوث النوبات الصريعة (أمراض الجهاز المصبى المركزي أوالأورية التي تعفض عنه
النوبات أو تعاطي الكحول). كما يجب تنبيه المرضى من الانخراط في أي نشاط يمكن أن يؤدي
فقدان الوعي المقاجية ويقال عضر جسيم على أنضهم أو على الأخيرية .
التقياب العضلة القلبية واعتلال عضلة القلبية على الجراء
التقياب العضلة القلبية واعتلال عضلة القلبة واعتلال
تقييم للقاب عند الاشتباء بردود الفعل هذه. يجب اعتبار المكانية حدوث التهاب العضلة القلبة أمام
اعتبال عضلة القلب عند حدوث ألم في الصدرة، تسرع دقات القلب، خفقان، فعيق التنفس، حمى،
اعتادل عضلة القلب عند حدوث ألم في الصدرة شرع دقات القلب، خفقان، فعيق التنفس، حمى،
اخدادة العقب عند حدوث الم في الصدرة من وتغيرات في تعطيط بالخد في الشخصة
اخدادة العقب الله الكورية المنتخاض ضغط الدم، أو تغيرات في تعطيط بالخد في الشخصة
اخدادة العقب عدال المصدة السالمية في المساد، ما العقب العالم الحدولة في المشخصة
اخدادة العقب عدال المصدن المسند، العاصات، بالعضاء العدل المعيد المستد المستداد المستدية المستحدة والمساد، بالعضاء العدل المستحد المستد المستحداد المستحد المس

زيادة الوفيات لُدى المُرضَى المسنين المصابينُ بالنَّهانُ المرتبط بالخرفُ الْمْ بزداد خطر حدوث الموت عند المرضى المسنين المصابين بالذهان المرتبط بالخرف الشيخي ويتناولون لأدوية المضادة للذهان.

م وري السامات المستخدام كلوزابين لدى المرضى المصابين بالذهان المرتبط بالخرف الشيخي.

التركيب و السواغات: يحوي كل قرص: كلوزابين ٢٥ أو ١٠٠ ملغ.

السواغات: إيروزيل ٢٠٠، لاكتوز مونوهيدرات، بوفيدون، ستيرات المغنيزيوم، نشاء الذرة، تالك. آلية التأثير والتأثيرات الدوائية: يصنف كلوزابين كدواء مضاد للذهان الانمطى لأن خواصه بالارتباط بمستقبلات الدوبامين وتأثيراته على عدة سلوكيات وسيطة بالدوبامين تختلف عن مضادات الذهان الأخرى. خاصةً أنه على الرغم من أن كلوزابين يتداخل بالارتباط مع الدوبامينُ بمستقبلاته D1 وD2 وD3 وD5 مع إلفة عالية للأرتباط بمستقبلات D5، فإنه لا يحرض على حالات التخشب ولا يثبط النمطية المحرضة بالأبومورفين. كذلك يعمل كلوزابين كمضاد تنافسي على المستقبلات الأدرينيرجية والكولينيرجية ومستقبلات الهيستامين والسيروتونين.

المحركية الدوائية: أظهرت التجارب على الإنسان أن أقراص كلوزابين (٢٥ و١٠٠ ملغ) لها توافر حيوي معادل للتوافر الحيوي للكلوزابين بشكل محلول سائل.

حيوي معدن ندوس مصيوي متحوريين بسمن محون للسن. بعد تناول جرعة ١٠٠ ملغ مرتين يومياً بلغ التركيز الأعظمي الوسطي عند الوصول إلى حالة التركيز الثابت في البلازما ٢٩٩ نانوغرام/مل بعد ٢٥٠ ساعة. لم يظهر أن الطعام يؤثر على التوافر الحيوي الجهازي للكلوزابين، لهذا يمكن تناول كلوزابين مع أو بدون طعام. يرتبط كلوزابين بنسبة ٩٧٪ ببروتينات البلازما. يستقلب بشكل كامل قبل الاطراح، حيث أن كميات لا تذكر من الدواء بشكله فير المتغير يمكن عزلها في البول والبراز. يبلغ عمر نصف الاطراح الوسطي بعد الوصول إلى حالة التركيز الثابت في الدم، بجرعة ١٠٠ ملغ مرتين يومياً، ١٢ ساعة. الاستطبابات:

٥ معالجة حالات الفصام المعندة: يستخدم كلوزابين لمعالجة مرضى الفصام الشديد الذين لم يستجيبوا بشكل كاف إلى نظم معالجة الفصام القياسية. بسبب إمكانية ترافق حدوث حالات ندرة محببات ونوبات صرعية مع المعالجة بكلوزابين، يجب استخدام هذا المستحضر فقط لدى المرضى الذين لم يستجيبوا لنظم المعالجة القياسية المناسبة لمعالجة الفصام.

٥ تخفيف خطر السلوك الانتحاري المتكرر في مرضى الفصام والمرضى المصابين باضطرابات فصامية عاطفية: يستخدم كلوزابين لتخفيف خطر السلوك الانتحاري المتكرر في مرضى الفصام أو المرضى المصابين باضطراب فصامي عاطفي، والذين تم تشخيص الخطر المزمن لديهم لإعادة محاولة الانتحار، بالاعتماد على تاريخهم وحالتهم السريرية الحديثة. يشير السلوك الانتحاري إلى أفعال يقوم بها المريض أو المريضة تعرضه للخطر من أجل الموت.

مضادات الاستطياب:

فرط الحساسية: يجب عدم استخدام كلوزايين لدى المرضى الذين لديهم سوابق فرط حساسية تجاه كلوزابين (مثلاً، حساسية ضوئية أو التهاب أوعية دموية أو الحمامي عديدة الأشكال أو متلازمة ستيفنز-جونسون) أو أي مكون أخر من مكونات مضغوطات الكلوزابين.

المتأثيرات الجانبية: التركين، تسرع القلب، الإمساك، الدوار، انخفاض ضغط الدم، الحمى (ارتفاع الحرارة)، فرط اللعاب، ارتفاع ضغط الدم، غثيان /قيء، جفاف الفم، خمول / تركين، دوخة / دوار، صداع، رعاش، إغماء، اضطراب النوم / الكوابيس، التململ، قصور الحركة / تعذر الحركة، هياج، نوبات صرعية (اختلاجات) ، الصلابة ، تعذر الجلوس، التخليط، التعب، الأرق، ألم في البطن , حرقة الفؤاد، الإسهال، شذوذات بولية، التعرق، اضطرابات بصرية، طفح، نقص الكريات البيض، قلة العدلات، زيادة الوزن، خلل التوتر.

تحذيرات الاستعمال:

قلة العدلات الشديد: يمكن أن تسبب أقراص كلوزابين قلة العدلات (انخفاض عدد العدلات المطلق ANC)، ويعرف بأنه انخفاض عدد العدلات في الدم إلى ما دون المستويات الطبيعية قبل العلاج. قلة العدلات الشديد، ANC أقل من ٥٠٠/ميكرولتر، تحدث لدى نسبة صغيرة من المرضى الذين يتناولون أقراص الكلوزابين ويرتبط مع زيادة في خطر الانتانات الخطيرة والمميتة يبدو خطر قلة العدلات أكبر خلال الأسابيع الـ ١٨ الأولى من العلاج ثم ينخفض

· مراقبة المرضى المعالجين بأقراص الكلوزابين بشكل عام: الحصولُ على CBC، بما في ذلك قيمة ANC، قبل بدء العلاج بأقراص كلوزابين لضمان أن يكون عدد العدلات عند خط الأساس الطبيعي(يساوي أو أكبر من ١٥٠٠/ميكرولتر). المرضى في العموم الذين يملكون ANC يساوي أو أكبر من (≥) ١٥٠١ ميكرولتر تعتبر ضمن المعدل الطبيعي وهم مؤهلون لبدء العلاج. مراقبة ANC الأسبوعية مطلوبة لجميع المرضى خلال أول 7 أشهر من العلاج. في حال بقي ANC لدى المريض مساوياً أو أكبر من ١٥٠٠ / ميكرولتر في الـ 7 أشهر الأولى من العلاج،

قد يتم تقليل وتيرة المراقبة لتصبح كل أسبوعين خلال الـ ٦ أشهر التالية. إذا بقي ANC مساوياً و أكبر من ١٥٠٠/ ميكرولتر لـ ٦ أشهر الثانية من العلاج المستمر، قد يتم تقليُّل تكرار مراقبة ANC ليصبح مرة واحدة كل ٤ أسابيع بعد ذلك.

مراقبة المرضى المعالجين بأقراص الكلوزابين الذين يعانون من قلة العدلات العرقية الحميدة: قلة العدلات العرقية الحميدة (BEN) هي حالة لوحظت في بعض المجموعات العرقية الذين لديهم بعدل ANC أقل من المجالات المخبّرية "القياسية" لَلعدلات. لوحظت بشكل أكثر شيوعًا في

" انخفاض ضغط الدم الانتصابي، بطء القلب، الإغماء: حدث انخفاض ضغط الدم، بطء القلب، إغماء، وحصار قلبي مع العلاج بالكلوزابين. يكون الخطر أعلى خلال فترة المعايرة الأولية، خاصة مع تصاعد الجرعة السريع يمكن أن تحدث ردود الفعل هذه مع الجرعة الأولى، بجرعات منخفضة تصل إلى ١٢,٥ ملغ. يمكن أن تكون ردود الفعل هذه قاتلة. تتفق المتلازمة مع منعكس بطء القلب العصبي (NMRB). يستخدم الكلوزابين بحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض لقلب والأوعية الدموية أو الدماغية أو الحالات التي تؤدي إلى انخفاض ضغط الدم (على سبيل المثال: الجفاف أو استخدام الأدوية الخافضة للضغط).

بالنسبة لبعض المرضى الذين يعانون من قلة العدلات الشديد المرتبط بالكلوزابين، فإنه قد يكون المرض النفسي الناجم عن وقف العلاج بأقراص كلوزابين أكبر من خطر اعادة التعرض (على سبيل المثال، المرضى الذين يعانون من مرض انفصام الشخصية الشديد الذين ليس لديهم خيارات للعلاج عدا أقراص كلوزايين). قد تكون استشارة اختصاصي الدمويات مفيدة في تقرير إعادة تعرض المريض. يجب التأكد من أن جميع التقارير الأولية تشير إلى أن قيم الـ ANC أقل من ١٥٠٠م ميكرولتر مع تكرار قياس ANC في غضون ٢٤ ساعة.

بشكل عام، ومع ذلك، لا يعاد تعرض المرضى الذين يعانون من قلة العدلات الشديد لأقراص كلوزابين أو منتج كلوزابين.

إذا تم إعادة تعرض المريض، يجب أن يأخذ الطبيب بعين الاعتبار التاريخ الطبي والنفسي للمريض، ومناقشة مع المريض ومقدم الرعاية له/لها فوائد ومخاطر إعادة التعرض لأقراص كلوزابين، وشدة -وخصائص حادثة قلة العدلات.

إذا تم استخدام أقراص كلوزابين بالتزامن مع عامل معروف بأنه يسبب قلة العدلات (على سبيل المثال، بعض العوامل العلاجية الكيميائية)، ضع في اعتبارك مراقبة المرضى عن كثب أكثر. التشاور مع اختصاصي الأورام المشرف على حالة المريض الذي يتلقى علاج كيميائي بالتزامن مع الدواء. · السقوط: قد تسبُّ أقراص كلوزابين النعاس، انخفاض ضغط الدم الانتصابي، وعدم الاستقرار

الحركي والحسى، والذي قد يؤدي إلى السقوط، وبالتالي الكسور أو الإصابات الأخرى. بالنسبة لمرضي الذين يعانون من الأمراض والطّروف أو الأدوية الّتي يمكن أن تؤدي إلى تفاقم هذه الأثار، استكمل تقييمات مخاطر السقوط عند البدء بالعلاج بمضاد الذهان وبشكل متكرر للمرضى الذين يتلقون علاجاً طويل الأمد بمضادات الذهان.

- النوبات الصرعية: يجب أخذ الحذر عند استعمال كلوزابين لدى المرضى الذين لديهم تاريخ لحدوث نوبات صرعية أو عوامل الخطر الأخرى المؤهبة لحدوث النوبات الصرعية (أمراض الجهاز العصبي المركزي، الأدوية التي تخفض عتبة النوبات أو تعاطي الكحول). كما يجب تنبيه المرضى عن الانخراط في أي نشاط يمكن أن يؤدي فقدان الوعي المفاجئ فيه إلى خطر جسيم ىلى المرضى أنفسهم أو على الأخرين.

التهاب العضلة القلبية واعتلال عضلة القلب وعجز الصمام التاجي: تم حدوث التهاب العضلة القلبية واعتلال عضلة القلب القاتل أثناء العلاج بكلوزابين. يجب إيقاف العلاج بكلوزابين والحصول على إجراء تقييم للقلب عند الاشتباه بردود الفعل هذه.

- زيادة الوفيات في المرضى المسنين المصابين بالذهان المرتبط بالخرف الشيخي: لم تتم الموافقة على استخدام كلوزابين لدى المرضى المصابين بالذهان المرتبط بالخرف الشي

- *فرط الحمضات:* يحدث فرط الحمضات المرتبط بكلوزابين عادة خلال الشهر الأولَّ من العلاج. إذا حدث فرط الحمضات أثناء العلاج بكلوزابين، يجب إجراء تقييم فوري لعلامات وأعراض ردود الفعل الجهازية، مثل الطفح الجلدي أو غيرها من أعراض الحساسية أو التهاب العضلة القلبية أو الأمراض الخاصة بالأعضاء الأخرى المرتبطة بفرط الحمضات. إذا اشتبه بحدوث مرض جهازي مرتبط بكلوزابين، يجب إيقاف كلوزابين على الفور.

إطالة الفاصلة QT: عند وصف كلوزابين، يجب النظر إلى وجود عوامل خطورة إضافية الإطالة الفاصلة QT، وردود فعل خطيرة على الجملة الوعائية القلبية. يجب إيقاف كلوزابين إذا تجاوز الفاصل الزمني QT 500 ميللي ثانية.

- التغيرات الاستقلابية: يترافق العلاج بأدوية الفصام اللانمطية، بما في ذلك كلوزابين، مع تغيرات استقلابية يمكن أن تزيد من المخاطر الوعائية القلبية والوعائية الدماغية. تشمل هذه التغيرات الاستقلابية ارتفاع سكر الدم وخلل الشحوم وزيادة وزن الجسم.

- *ارتفاع سكر الدم والسكري:* ارتفاع في سكر الدم كما تم الإبلاغ عن بعض الحالات لمرضى عُولجوا بمضادات الدهان اللانمطية بما في ذلك أقراص كلوزابين وكان لديهم ارتفاع سكر الدم شديد في بعض الحالات ومترافق مع حماض كيتوني أو غيبوبة مرتبطة بفرط الاوسمولية أو الموت. يعتبر تخمين العلاقة بين استخدام مضادات الذهان اللانمطية وشذوذات الغلوكوز أمر معقد بسبب وجود احتمال لتزايد خطر كامن للإصابة بداء السكري لدى مرضى الفصام وتزايد الإصابة

- متلازمة الله هان الخبيثة: مكن أن تسبب الأدوية المضادة للذهان، بما فيها كلوزابين، أعراض معقدة قاتلة يشار إليها بمتلازمة الذهان الخبيثة (NMS). تشمل المظاهر السريرية لهذه المتلازمة رتفاع درجة الحرارة وتصلب العضلات وتغير الحالة العقلية وعدم ثبات الجملة التلقائية (نبض أو ضغط دم غير منتظم، تسرع القلب، تعرّق غزير، اضطراب نظم القلب). ينبغي أن يشمل تدبير هذه المتلازمة (١) الوقف الفوري للأدوية المضادة للذهان والأدوية الأخرى غير الأساسية للعلاج المتزامن (٢) المعالجة العرضية المكثفة والمراقبة الطبية (٣) علاج الحالات الطبية المرضية. الحمي: شهد المرضى حمى عابرة مرتبطة بكلوزابين أثناء العلاج به، يجب تقييم المرضى الذين يعانون من الحمي بعناية لاستبعاد حالات ندرة المحببات أو الخمج. والأخذ بعين الاعتبار إمكانية حدوث متلازمة الذهان الخبيثة.

- التسمم الكبدي: تم خلال دراسات ما بعد التسويق على المرضى الذين عولجوا بالكلوزابين الإبلاغ عن حالات من التسمم الكبدي الشديد أو المهدد للحياة وفي بعضها المميت متضمنة حدوث فشلُّ كبدي، تنخر كبدي أو التهاب كبد. يجب رصد ظهور علامات وأعراض سمية الكبد كما التعب، الوهن، فقدان الشهية، الغثيان، اليوقان، البيليروبين في الدم، تجلط الدم، واعتلال الدماغ الكبدي. إجراء اختبارات المصل لإصابة الكبد والنظر في وقفّ العلاج بشكل دائم إذا كان التهاب الكبد أو ارتفاعات الترانس اميناز جنباً إلى جنب مع الأعراض الجهازية الأخرى هي نتيجة للمعالجة بالكلوزابين.

- الانصمام الرئوي: حدث الانصمام الرئوي وتختر الأوردة العميقة لدى المرضى الذين عولجوا بأقراص كلوزابين. النظر في إمكانية الانصمام الرئوي لدى المرضى الذين يعانون من تخثر الوريد العميق، ضيق التنفس الحاد، ألم في الصدر أو مع علامات وأعراض تنفسية أخرى، سواء كانت الصمة الرئوية والتخثر الوريدي العميق يمكن أن يعزى إلى كلوزابين أو أن بعض الخصائص (السمات) للمرضى ليست واضحة.

-حالات التسمم بالمضادات الكولينيرجية: يملك الكلوزايين تأثيرات قوية مضادة للكولين. يمكن أن يؤدي العلاج بكلوزابين إلى إحداث سمية مضادة للكولين في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي. يجب الاستخدام بحذر بوجود الزرق ضيق الزاوية أو الأدوية المشاركة المضادة للكولين أو تضخم البروستات أو الظروف الأخرى التي يمكن أن تؤدي التأثيرات المضادة للكولين فيها إلى ردود فعل سلبية كبيرة.

- التداخل مع الأداء الإدراكي والحركي: يمكن أن يتسبب كلوزابين بحدوث تركين وضعف الأداء الإدراكي والحركي. لهذا يجب تحذير المرضى حول تشغيل الألات الخطرة، بما في ذلك السيارات، حتى يُصبحوا متأكدين أن كلوزابين لا يؤثر عليهم تأثيراً سلبياً. ردود الفعل هذه قد تكون متعلقة بالجرعة. يجب النظر في تخفيض الجرعة في حالة حدوثها.

· خلل الحركة المتاخر: حدث خلل الحركة المتأخر (TD) لدى المرضى الذين عولجوا بالأدوية المضادة للذهان، بما في ذلك كلوزابين. تتكون المتلازمة من حركات مختلة غير عكوسة، وغير طوعية. ينبغي استخدام أقل جرعة فعالة وأقصر مدة ضرورية للتحكم بالأعراض. يجب تقييم الحاجة لاستمرار العلاج بشكل دوري. كما يجب النظر في وقف العلاج في حالة حدوث TD. - ردود الفعل السلبية الوعائية الدماغية: ينبغي استخدام كلوزابين بحذر لدى المرضى الذين يعانون من عوامل خطورة ردود الفعل السلبية الوعائية الدماغية.

– نكس الذهان وارتداد الفعل الكوليني بعد التوقف المفاجئ لـكلوزابين: إذا كان الإيقاف المفا لكلوزابين ضرورياً، فيتوجب الرصد الدقيق لنكس الأعراض الذهانية وردود الفعل السلبية المتعلقة بارتداد الفعل الكوليني، مثل التعرق والصداع والغثيان والإقياء والإسهال.

الحمل (الفقة ب): ينبغي أن يستخدم هذا الدواء فقط عند الحاجة الواضحة خلال فترة الحمل. الرضاعة: قد يمر هذا الدواء إلى حليب الثدي وتكون له أثار غير مرغوب فيها على الرضيع. لا ينصح بالإرضاع أثناء تناول كلوزابين.

التداخلات الدهائية: احتمال تأثير الأدوية الأخرى على كلوزابين: يعتبر كلوزابين ركيزة للعديد من إيزوزومات السيتوكروم P450، خاصة CYP1A2 وCYP2D6 وCYP3A4. لهذا يجب الحذر عند استخدام كلوزابين

بشكل متزامن مع الأدوية التي تحرض أو تثبط هذه الإنزيمات. منبطات CYP1A2: يمكن أن يؤدي الاستخدام المتزامن لمنبطات CYP1A2 مع كلوزابين إلى زيادة مستويات البلازما من كلوزابين، مما قد يتسبب في حدوث ردود فعل سلبية. يجب تقليل الجرعة من كلوزابين إلى ثلث الجرعة الأصلية عند مشاركة كلوزابين مع مثبطات قوية لـ CYP1A2 (على سبيل المثال، فلوفوكسامين، سيبروفلوكساسين أو إينوكساسين). كما ينبغي زيادة الجرعة من

تشمل مثبطات CYP1A2 المعتدلة أو الضعيفة وسائل منع الحمل الفموية والكافئين. يجب مراقبة المرضى عن كثب عند مشاركة كلوزابين مع هذه المثبطات. يمكن النظر في تخفيض الجرعة من كلوزابين إذا لزم الأمر.

مثبطات CYP2D6 و CYP3A4 يمكن أن يزيد العلاج المتزامن لكلوزابين مع CYP2D6 أو CYP3A4 (مثلاً، سيميتيدين، اسيتالوبرام، الاريثروميسين، باروكسيتين، البوبروبيون، فلوكسيتين، كينيدين، دولوكسيتين، تيربينافين أو سيرترالين) من مستويات كلوزابين ويؤدي إلى ردود فعل سلبية. يجب توخي الحذر ومراقبة المرضى عن كثب عند استخدام مثل هذه المثبطات. كما يمكن النظر في تخفيض جرعة كلوزابين.

محرضات CYP3A2 و CYP3A2 العلاج المتزامن مع الأدوية التي تحفز CYP1A2 أو CYP3A4 أو يمكن أن تنقص تركيز البلازما من كلوزابين، مما يؤدي إلى انخفاض فعالية كلوزابين. يعتبر دخان التبغ محفز معتدل لـ CYP1A2. أما المحفزات القوية لـ CYP3A4 فتشمل كاربامازيبين، فينيتوئين، عشبة القديس جون، ريفامبين. قد يكون من الضروري زيادة الجرعة من كلوزابين إذا استخدم في الوقت ذاته مع المحرضات لهذه الإنزيمات. ومع ذلك، لا يوصي باستخدام كلوزابين والمحرضات القوية .CYP3A4 J

يجب النظر في تخفيض الجرعة من كلوزابين عند إيقاف المشاركة مع المحفزات الإنزيمية، لأنه يمكن أن يؤدي إيقاف هذه المحرضات إلى زيادة مستويات البلازما من كلوزابين، وزيادة خطر الإصابة بردود الفعل السلبية.

الأدوية التي تسبب إطالة في زمن QT: يجب توخي الحذر عند الاستخدام المتزامن للأدوية التي تطيل الفاصلة QT أو تثبط استقلاب كلوزابين. تشمل الأدوية التي تتسبب في إطالة الفاصلة QT: الأدوية المضادة للذهان المحددة(مثلاً، زيبراسيدون، إيلوبيريدون، كلوربرومازين، ثيوريدازين، ميسوريدازين، دروبيريدول، بيموزيد) والمضادات الحيوية المحددة (مثل الاريثروميسين، غاتي فلوكساسين، موكسيفلوكساسين، سبارفلوكساسين)، مضادات اضطراب نظم القلب فئة 1A (على سبيل المثال، كينيدين، بروكائين أميد) أو مضادات اضطراب نظم القلب فئة III (على سبيل المثال، ديجوكسين، سوتالول)، والأدوية الأخرى(مثلاً: بينتاميدين، اسيتات ليفوميثاديل، ميثادون، هالوفانترين، ميفلوكين، دولاسيترون ميسيلات، بروبوكول أو تاكروليموس).

احتمال تأثير كلوزابين على الأدوية الأخرى: الاستخدام المتزامن لكلوزابين مع الأدوية الأخرى التي تستقلب بـ CYP2D6 يمكن أن يزيد من مستويات ركائز CYP2D6. يجب توخي الحذر عند مشاركة كلوزابين مع الأدوية الأخرى التي تستقلب بـ CYP2D6. قد يكون من الضروري استخدام جرعات أقل من الجرعات الموصوفة عادّةً من هذه الأدوية. تشمل هذه الأدوية مضادات الاكتئار المحددة، الفينوثيازينات، كاربامازيبين، ومضادات اضطراب نظم القلب من النمط 1C(مثلاً، بروبافينون، فليكينيد وانكينيد).

الجرعة وطريقة الاستعمال:

الفحوص المخبرية المطلوبة قبل البدء وأثناء المعالجة: قبل بدء العلاج بكلوزابين ، يجب الحصول على تعداد دم كامل (CBC) وصيغة. يجب أن يكون عدد العدلات المطلق أكبر أو يساوى ٠٠٠ /ملم و وعدد الكريات البيض أكبر أو يساوي ٣٥٠٠ ملم بغية الشروع في العلاج. لمواصلة العلاج يجب رصد هذه القيم بانتظام.

معلومات الجرعة: جرعة البداية م١٢،٥ ملغ مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. يمكن زيادة الجرعة اليومية الكلية بزيادات ٢٥ ملغ إلى ٥٠ ملغ يومياً، في حال كان التحمل جيداً، حتى الوصول إلى الجرعة الهدف ٣٠٠ ملغ إلى ٤٥٠ ملغ يومياً (تؤخذ بجرعات مقسمة) بنهاية الأسبوعين. بعد ذلك،

يمكن زيادة الجرعة مرة واحدة أسبوعياً أو مرتين في الأسبوع، بزيادات تصل إلى القصوى ٩٠٠ ملغ يومياً. للتقليل من مخاط انخفاض ضغط الدم الانتصابي وبطء القلب والاغماء، من الضروري استخدام جرعة منخفضة في البداية وزيادة تدريجية في الجرعات مع استخدام جرعات

بمكن تناول أقراص كلوزابين مع أو بدون الطعام.

إيقاف المعالجة: عند تقرير إيقاف المعالجة بكلوزابين يجب أن يتم إنقاص الجرعة تدريجياً على مدى ١-٧ أسبوع . و لكن عند الاضطرار إلى إيقاف مفاجئ للدواء (مثل حدوث ندرة المحببات أو حالة طبية أخرى مثلاً) يجب عندها مراقبة المريض بسبب خطر نكس الأعراض الذهانية و حدوث بعض الأعراض المتعلقة بارتداد الفعل الكولينرجي مثل التعرق، الصداع، الغثيان، الإقياء،

م المرضى الذين قد تم إعادة المعالجة بكلوزابين لدى المرضى الذين قد تم إيقاف كلوزابين المرضى الذين قد تم القاف كلوزابين لديهم (أي، يومين أو أكثر منذ أخر جرعة)، يعاد البدء بجرعة ١٢،٥ ملغ مرة واحدة يومياً أو مرتين يومياً. وهذا ضروري للتقليل من مخاطر انخفاض ضغط الدم وبطء القلب والإغماء. إذا كانت هذه الجرعة جيدة التحمل، يمكن زيادتها إلى الجرعة العلاجية السابقة بسرعة أكبر من الموصى بها عند المعالحة الأولية.

اعتلال الوظيفة الكلوية أو الكبدية أو المستقلبات الضعيفة لـ CYP2D6: قد يكون من الضروري تقليل الجرعة من كلوزابين لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال كلوي أو كبدي كبير، أو في المستقلبات الضعيفة لـ CYP2D6.

تعديلات الجرعة عند الاستخدام المتزامن لمثبطات CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 أو محفزات CYP3A4 CYP1A2

قد تكون تعديلات الجرعة ضرورية لدى المرضى عند الاستخدام المتزامن لما يلي: مثبطات CYP1A2 القوية (مثل فلوفوكسامين أو سيبروفلوكسامين أو إينوكسامين)؛ مثبطات CYP3A2 وCYP3A4 وCYP3A4 أو CYP2D6 أو CYP3A4 (على سبيل المثال: سيميتيدين، اسيتالوبرام، إريثروميسين، باروكستين، بوبروبيون، فلوكستين، ر ما المار عشبة القديس جون و ريفامبين)؛ أو محرضات CYP1A2 مثل تدخين التبغ.

السيناريو			الأدوية المصاحبة
إيقاف الدواء المصاحب مع استكمال استخدام الكلوزابين	إضافة الدواء المصاحب إلى الكلوزابين	البدء بكلوزابين مع الدواء المصاحب	
زيادة جرعة الكلوزابين بناء على الاستجابة السريرية	استخدام ثلث جرعة الكلوزابين		المثبطات القوية لـ CYP1A2
مراقبة انعدام الفعالية. اعتبار زيادة جرعة مضغوطات الكلوزابين عند الضرورة.	مراقبة ردود الفعل السلبية. اعتبار تخفيض جرعة مضغوطات الكلوزابين عند الضرورة.		المثبطات المعتدلة أو الضعيفة لـ CYP1A2 مثبطات CYP2D6 أو CYP3A4
تخفيض جرعة الكلوزابين بناء على الاستجابة السريرية	لا ينصح بالاستخدام المتزامن. مع ذلك، في حال ضرورة المحفز يمكن أن يكون من الضروري زيادة جرعة مضغوطات الكلوزابين. مراقبة تناقص الفعالية.		المحفزات القوية لـ CYP3A4
مراقبة ردود الفعل السلبية. اعتبار تخفيض جرعة مضغوطات الكلوزابين عند الضرورة.	مواقبة تناقص الفعالية. اعتبار زيادة جرعة مضغوطات الكلوزابين عند الضرورة.		المحفزات المعتدلة أو الضعيفة لـ CYP1A2 أو CYP3A4

فرط الجرعة: تتضمن أكثر الأعراض شيوعاً المرتبطة بفرط الجرعة من كلوزابين تغير حالات الوعى بما فيها النعاس، الهذيان والسبات، تسرع القلب، انخفاض ضغط الدم، الفشل أو الهمود التنفسي، فرط سيلان اللعاب. كما يمكن أن يحدث ذات الرئة الارتشافية واضطراب نظم القلب كذلك يمكن أن يحدث بشكل نادر حالة نوبات صرعية. يمكن أن يحدث الموت عادةً من جراء تناول جرعات تتجاوز ٢٥٠٠ ملغ من كلوزابين، إلا أن هنالك بعض المرضى الذين تعافوا رغم تناولهم ٤ غ من كلوزابين.

معالجة فرط الجرعة: ضمان والمحافظة على الطرق التنفسية، مع تأمين الأكسجين والتهوية اللازمين. إعطاء الفحم المنشط الذي يمكن أن يستخدم مع السوربيتول وهذا يبدي فعالية أكبر من إعطاء المقيئات أو غسل المعدة ويجب اعتماده في معالجة حالات فرط الجرعة. يجب مراقبة الأعراض القلبية أثناء أخذ التدابير العلاجية العامة العرضية والداعمة. يجب متابعة المريض لعدة أيام بسبب خطر ظهور بعض التأثيرات المتأخرة. يجب تجنب استخدام الإيبينفرين ومشتقاته عند معالجة انخفاض التوتر الشرياني، وكذلك الكينيدين والبروكائين أميد في معالجة اضطراب نظم

> التعبئة: علبة من الكرتون تحوي بلستر عدد (٣) وكل بلستر يحوي ١٠ أقراص. شروط الحفظ: يحفظ المستحضر في درجة حرارة الغرفة، أقل من ٥٣٠م.

TPP1900000 الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. الدواء مستحضر ولأن فيس كغيره من المستحضرات. الدواء مستحضر ولأن مل مساكلة واستهلاك غلاقاً لتقييات العيدللالل الذي صرفها الله فالطنيب والعيدلاني هما الخبيران بالدواء ونقعه وضرره. الذي صرفها الدواء بدون استثنارة العليب. لا تكرر صرف الدواء بدون استثنارة العليب. لاتترك الأدوية أبداً في متناول أيدي الأطفال

حماة فارما حماة - سورية