

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R: Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

MEBAZEN

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN, HÀM LƯỢNG CỦA THUỐC:

Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất:

Clozapin 50 mg

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Microcrystalline cellulose (Avicel) 102, Povidone K90, Primellose, Talc, Colloidal silicone dioxyd (Aerosil) 200, Magnesi stearat.

MÔ TẢ SẢN PHẨM:

Viên nén dài màu vàng nhạt, mặt trơn – mặt có chữ DNP.

CHỈ ĐỊNH:

Tâm thần phân liệt kháng trị

Được chỉ định ở những bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng trị và bệnh nhân tâm thần phân liệt gặp phản ứng bất lợi về thần kinh, không thể điều trị với các thuốc chống loạn thần khác, bao gồm cả thuốc chống loạn thần không điển hình.

Kháng điều trị được định nghĩa như là một tình trạng thiếu cải thiện lâm sàng thỏa đáng dù đã sử dụng đủ liều ít nhất hai thuốc chống loạn thần khác nhau, kể cả chất chống loạn thần không điển hình, được kê đơn trong thời gian vừa đủ.

Rối loạn tâm thần xảy ra trong suốt quá trình của bệnh Parkinson

Clozapin cũng được chỉ định trong các rối loạn tâm thần xảy ra trong quá trình của bệnh Parkinson, trong trường hợp điều trị chuẩn đã thất bại.

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Cách dùng:

Clozapin được dùng đường uống, có thể uống trong bữa ăn hoặc cách xa bữa ăn.

Đối với các chỉ định sử dụng liều 12,5 mg hoặc 25 mg thì cần dùng viên có hàm lượng phù hợp.

Liều lượng phải được điều chỉnh riêng. Đối với mỗi bệnh nhân nên được sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả. Đối với liều không thể thực hiện / thực hiện thận trọng và một lịch trình liều chia đều là cần thiết để giảm thiểu những rủi ro của hạ huyết áp, co giật và an thần.

Bắt đầu điều trị clozapin phải được giới hạn cho những bệnh nhân có bạch cầu đếm $\geq 3500 / \text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9 / \text{l}$) và một ANC $\geq 2000 / \text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9 / \text{l}$) trong giới hạn bình thường trong phác đồ điều trị. Điều chỉnh liều lượng được chỉ định ở những bệnh nhân cũng nhận được các thuốc có tương tác dược động học và dược động học với clozapin, chẳng hạn như các benzodiazepin hoặc thuốc ức chế serotonin có chọn lọc tái hấp thu.

Chuyển từ một liệu pháp chống loạn thần trước để điều trị với Clozapin

Clozapin không nên được sử dụng kết hợp với các thuốc chống loạn thần khác. Khi bắt đầu liệu pháp clozapin với người đang sử dụng thuốc chống loạn thần đường uống, trước tiên nên ngừng thuốc chống loạn thần bằng cách giảm liều từ từ.

Các liều lượng sau đây được đề nghị:

Liều dùng cho người lớn trên 18 tuổi:

Điều trị tâm thần phân liệt kháng trị:

Liều khởi đầu

12,5 mg (dùng viên có hàm lượng phù hợp) x 1 – 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên, sau đó tăng lên 25 mg trong ngày thứ hai. Nếu dung nạp tốt, liều hàng ngày có thể tăng lên từ từ trong khoảng 25 – 50 mg để đạt được liều điều trị lên tới 300 mg/ngày trong 2 – 3 tuần. Sau đó, nếu cần thiết có thể tăng liều từ 50 – 100 mg trong nửa tuần, hoặc tốt hơn là cách tuần.



Khoảng điều trị

Ở hầu hết bệnh nhân, hiệu quả chống loạn thần có thể đạt được với 200 – 450 mg/ngày chia làm nhiều lần uống. Tổng liều hàng ngày có thể được chia không đều, liều dùng trước khi ngủ thường sẽ cao hơn.

Liều tối đa

Để đạt được hiệu quả điều trị tối đa, một số bệnh nhân có thể phải dùng liều cao hơn, tăng liều (không quá 100 mg) có thể lên tới 900 mg/ngày. Phải chú ý đến khả năng tăng phản ứng phụ (đặc biệt là cơn động kinh) ở liều 450 mg/ngày.

Liều duy trì

Sau khi đạt được hiệu quả tối đa, có thể duy trì ở liều thấp hơn. Do đó, cần phải thận trọng khi giảm liều và duy trì trong vòng 6 tháng. Nếu liều hàng ngày không vượt quá 200 mg/ngày, có thể dùng 1 liều duy nhất vào buổi tối.

Liều kết thúc

Khi muốn kết thúc điều trị, nên giảm liều từ từ trong 1 – 2 tuần. Nếu cần phải ngưng thuốc đột ngột (như do leucopenia), bệnh nhân phải chú ý để biết sự tái xuất hiện của triệu chứng loạn thần và triệu chứng liên quan đến hồi phục cholinergic như ra mồ hôi, đau đầu, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy.

Tái điều trị

Nếu bệnh nhân có khoảng điều trị kể từ liều cuối cùng vượt quá 2 ngày, khi tái điều trị nên bắt đầu từ 12,5 mg x 1 – 2 lần/ngày. Nếu dung nạp tốt, có thể tăng liều để đạt hiệu quả điều trị nhanh hơn so với liều khởi đầu. Tuy nhiên, phải thận trọng nếu bệnh nhân đã từng bị ngưng tim hoặc ngưng hô hấp với liều khởi đầu.

Rối loạn tâm thần xảy ra trong suốt quá trình của bệnh Parkinson, khi điều trị chuẩn không đạt hiệu quả

Liều khởi đầu

Bắt đầu với không quá 12,5 mg/ngày vào buổi tối, sau đó tăng dần với mức liều 12,5 mg, tối đa 2 lần/tuần và tăng tối đa 50 mg, đây là liều không nên đạt được cho đến ngày cuối cùng của tuần thứ 2. Tổng liều nên được uống trong 1 lần duy nhất vào buổi tối.

Khoảng điều trị

Hiệu quả thường đạt được từ 25 – 37,5 mg/ngày. Khi đáp ứng điều trị không đạt được với liều 50 mg, có thể tăng thêm 12,5 mg/tuần.

Liều tối đa

Chỉ nên vượt quá liều 50 mg/ngày khi thật sự cần thiết và không bao giờ được vượt quá liều tối đa 100 mg/ngày.

Nên hạn chế hoặc trì hoãn tăng liều nếu xảy ra hạ huyết áp tư thế đứng, dùng thuốc an thần quá mức hoặc lú lẫn. Thường xuyên theo dõi huyết áp trong những tuần đầu điều trị.

Liều duy trì

Khi các triệu chứng loạn thần thuyên giảm hoàn toàn trong ít nhất 2 tuần, và có thể tăng liều thuốc chống parkinson nếu được chỉ định dựa trên cơ sở tình trạng vận động. Cách tiếp cận này dẫn đến tái phát các triệu chứng loạn thần, nên tăng liều từng bước từ 12,5 mg/tuần cho đến tối đa 100 mg/ngày, dùng 1 – 2 lần/ngày.

Liều kết thúc

Khuyến cáo giảm liều từng 12,5 mg một trong ít nhất 1 tuần (hoặc 2 tuần).

Phải ngưng điều trị ngay khi có dấu hiệu giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt. Cần theo dõi trạng thái tâm thần của bệnh nhân vì nguy cơ tái phát triệu chứng nhanh chóng.

Dùng cho người thuộc nhóm đặc biệt sau :

Người suy gan:

Nên dùng thận trọng và thường xuyên theo dõi chức năng gan.

Trẻ em:

Nghiên cứu trên trẻ em chưa được thực hiện. Sự an toàn và hiệu quả của clozapin ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi chưa được xác định. Trẻ em không nên sử dụng thuốc này.

Bệnh nhân 60 tuổi trở lên:

Khuyến cáo khởi đầu với liều đặc biệt thấp (12,5 mg cho một lần vào ngày đầu tiên), liều tiếp theo được giới hạn ở mức 25 mg/ngày.

Người suy thận:

Không sử dụng clozapin cho bệnh nhân suy thận nặng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với bất kì thành phần nào của thuốc.



Bệnh nhân không thể làm xét nghiệm máu thường xuyên.

Tiền sử giảm bạch cầu hạt/ mắc hội chứng mất bạch cầu hạt (ngoại trừ giảm bạch cầu hạt/ mất bạch cầu hạt do hóa trị liệu trước đó).

Tiền sử mất bạch cầu hạt do clozapin.

Điều trị bằng clozapin không được dùng đồng thời với thuốc có thể gây mất bạch cầu hạt đáng kể; không khuyến khích sử dụng cùng với thuốc chống loạn thần.

Suy giảm chức năng xương tủy.

Động kinh kháng thuốc.

Suy nhược tuần hoàn và/hoặc suy nhược thần kinh trung ương do bất kỳ nguyên nhân nào.

Suy thận hoặc suy tim nghiêm trọng (như viêm cơ tim).

Bệnh gan liên quan đến buồn nôn, chán ăn hoặc vàng da; bệnh gan tiến triển, suy gan.

Liệt ruột.



CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Mất bạch cầu hạt:

Nguy cơ mất bạch cầu hạt (số lượng bạch cầu < 2000 tế bào/mm³; số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính < 500 tế bào/mm³) cao hơn khi điều trị bằng clozapin so với các thuốc an thần kinh điển khác. Tiêu bạch cầu hạt đôi khi có thể đe dọa tính mạng của bệnh nhân nếu không được phát hiện sớm và không ngừng clozapin kịp thời. Vì vậy, chỉ kê đơn clozapin cho các bệnh nhân được xét nghiệm máu trước khi điều trị (bao gồm công thức bạch cầu và số lượng tuyệt đối bạch cầu đa nhân trung tính) và có khả năng theo dõi định kỳ xét nghiệm này trong quá trình điều trị. Ngoài ra, cũng cần theo dõi các biểu hiện sốt, đau họng hay bất cứ biểu hiện nào khác của nhiễm khuẩn trong quá trình điều trị.

Hạn chế sử dụng clozapin ở bệnh nhân có WBC $> 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{l}$) và bạch cầu trung tính $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9/\text{l}$) và theo dõi số lượng WBC và bạch cầu trung tính hàng tuần trong 18 tuần điều trị đầu tiên và sau đó tối thiểu 4 tuần.

Trước khi bắt đầu điều trị với clozapin bệnh nhân cần phải được xét nghiệm máu (xem "bạch cầu trung tính") và kiểm tra sức khỏe. Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim hoặc các triệu chứng bất thường về tim cần phải được thăm khám bởi các bác sĩ chuyên khoa.

Những bệnh nhân đã ngưng sử dụng clozapin do thiếu máu WBC hoặc bạch cầu trung tính, không được tiếp xúc lại với clozapin.

Tăng bạch cầu ái toan:

Trong trường hợp tăng bạch cầu ái toan, nên ngưng clozapin nếu số lượng bạch cầu ái toan $> 3.000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/\text{l}$); tiếp tục điều trị khi bạch cầu ái toan giảm xuống dưới $1000/\text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9/\text{l}$).

Giảm tiểu cầu:

Trong trường hợp bệnh nhân bị giảm tiểu cầu, ngưng dùng clozapin nếu số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới $50.000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$).

Rối loạn tim mạch:

Hạ huyết áp tư thế đứng, có hoặc không có ngất, có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu điều trị bằng clozapin. Vì vậy, có thể cần hiệu chỉnh liều và theo dõi chặt bệnh nhân trong giai đoạn này.

Nguy cơ gây viêm cơ tim và bệnh cơ tim có thể gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân đã được báo cáo khi sử dụng clozapin. Nguy cơ viêm cơ tim thường xảy ra trong vòng 2 tháng đầu điều trị. Vì vậy, cần thăm khám kỹ, làm điện tâm đồ để phát hiện các bất thường về tim mạch trước khi bắt đầu điều trị bằng clozapin. Với các bệnh nhân có bất thường về tim mạch hoặc có tiền sử bệnh tim mạch, chỉ sử dụng clozapin sau khi đã thận trọng cân nhắc nguy cơ - lợi ích. Cần nghi ngờ viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim khi thấy xuất hiện tim nhanh kéo dài lúc nghỉ, đặc biệt trong vòng 2 tháng đầu điều trị, có kèm theo hoặc không kèm theo đánh trống ngực, loạn nhịp, đau ngực và các dấu hiệu khác của suy tim (mệt mỏi vô căn, khó thở, thở nhanh). Dừng ngay clozapin nếu nghi ngờ xuất hiện viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim và chuyển bệnh nhân đến điều trị tại chuyên khoa tim mạch.

Kéo dài khoảng QT:

Cũng như các thuốc chống rối loạn tâm thần khác, cần thận trọng khi dùng thuốc ở những bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc gia đình có tiền sử kéo dài khoảng QT. Thận trọng khi dùng cùng lúc với thuốc kéo dài khoảng QT.

Nhồi máu cơ tim: Có thể xảy ra khi dùng clozapin

Tác dụng trên mạch máu não: Clozapin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ đột quỵ.

Tác dụng kháng cholinergic:

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có nguy cơ táo bón, tắc ruột (tiền sử bệnh đại tràng hoặc phẫu thuật đại tràng, bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc kháng cholinergic khác), bệnh nhân phì đại lành tính tuyến tiền liệt, bệnh nhân glôcôm góc hẹp do tác dụng kháng cholinergic của clozapin có thể làm nặng thêm các bệnh lý này.

Động kinh:

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có tiền sử động kinh, chấn thương vùng đầu hoặc đang được điều trị bằng các thuốc có khả năng làm giảm ngưỡng động kinh do tác dụng cơ giết phụ thuốc vào liều có thể xuất hiện trong quá trình điều trị bằng clozapin.

Chứng rối loạn lipid máu:

Những thay đổi lipid không mong muốn đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị bằng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm clozapin.

Tăng cân: Tăng cân đã được ghi nhận khi sử dụng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm clozapin. Theo dõi lâm sàng được khuyến cáo.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân đái tháo đường hoặc có rối loạn chuyển hóa glucose, cần theo dõi chặt nồng độ glucose trong máu do khả năng làm tăng đường huyết của clozapin, đôi khi đi kèm với nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu đã được báo cáo.

Không nên sử dụng đồng thời với các thuốc an thần kinh khác.

Nguy cơ thuyên tắc huyết khối: Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) đã được báo cáo với các thuốc chống loạn thần. Các yếu tố gây VTE cần được xác định trước và trong khi điều trị với clozapin và các biện pháp phòng ngừa nên được thực hiện.

Trong thời gian điều trị bằng clozapin, nhiệt độ cơ thể bệnh nhân có thể tăng thoáng qua trên 38°C, tỷ lệ mắc cao nhất trong vòng 3 tuần đầu điều trị. Sốt này nói chung là lành tính. Thỉnh thoảng, nó có thể liên quan đến sự tăng hoặc giảm số lượng bạch cầu. Bệnh nhân bị sốt nên được theo dõi cẩn thận để loại trừ khả năng nhiễm khuẩn hoặc sự phát triển của mất bạch cầu hạt. Nếu có sốt cao, hội chứng an thần kinh ác tính (NMS) phải được xem xét. Nếu chẩn đoán có NMS, clozapin nên ngưng ngay lập tức và có các biện pháp y tế thích hợp.

Thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm clozapin, kết hợp với những thay đổi trao đổi chất có thể làm tăng nguy cơ tim mạch/mạch máu não. Những thay đổi chuyển hóa bao gồm tăng đường huyết, rối loạn lipid máu và tăng cân.

Phản ứng ngừng thuốc đột ngột đã được báo cáo sau khi ngừng đột ngột clozapin, do đó cần phải giảm liều từ từ. Nếu ngưng thuốc đột ngột là cần thiết (ví dụ do giảm bạch cầu), bệnh nhân phải được theo dõi cẩn thận để tránh tái phát các triệu chứng loạn thần kinh và các triệu chứng liên quan đến phục hồi cholinergic, như ra mồ hôi, nhức đầu, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy.

Các đối tượng đặc biệt:

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân có tiền sử bệnh gan, tránh sử dụng cho bệnh nhân có bệnh gan tiến triển hoặc suy gan do suy giảm chức năng gan bao gồm viêm gan đã được báo cáo liên quan đến sử dụng clozapin. Cần làm xét nghiệm đánh giá chức năng gan khi xuất hiện buồn nôn, nôn, mệt mỏi ở bệnh nhân đang được điều trị bằng clozapin.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho trẻ em : Độ an toàn và hiệu quả của clozapin chưa được xác lập ở trẻ em dưới 16 tuổi. Tuy vậy, thuốc đã được sử dụng để điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng với các thuốc khác. Cần thận trọng do nguy cơ cao tác dụng không mong muốn trên huyết học và nguy cơ xuất hiện cơ giết trên trẻ không có tiền sử động kinh. Nguy cơ xuất hiện giảm bạch cầu đa nhân trung tính, động kinh liên quan đến clozapin cao hơn ở lứa tuổi này.

Thận trọng khi sử dụng clozapin cho người cao tuổi : Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên nên bắt đầu điều trị với liều thấp nhất. Hạ huyết áp và nhịp tim nhanh có thể xảy ra khi điều trị bằng clozapin. Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên, đặc biệt là những người bị suy giảm chức năng tim mạch, có thể dễ bị ảnh hưởng.

Tăng tỷ lệ tử vong ở người cao tuổi mắc chứng sa sút trí tuệ.

Trong thuốc có chứa lactose monohydrat, do đó không nên dùng cho bệnh nhân mắc các rối loạn di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, chứng thiếu hụt lactose Lapp hoặc rối loạn hấp thu glucose – galactose.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Chỉ nên dùng clozapin khi thật sự cần thiết và lợi ích tiềm tàng lớn hơn nguy cơ rủi ro.

Phụ nữ dùng clozapin nên ngừng cho con bú.



ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Clozapin có thể gây hoa mắt, chóng mặt, nhức đầu. Vì vậy, không nên dùng thuốc khi đang lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC:

Chống chỉ định sử dụng đồng thời

Các thuốc được biết có khả năng gây ức chế chức năng tủy xương đáng kể không nên sử dụng đồng thời với clozapin. Bao gồm co-trimoxazole, chloramphenicol, sulphonamide, thuốc giảm đau pyrazolone, ví dụ: phenylbutazone, penicillamine, carbamazepine hoặc các chất gây độc tế bào.

Không được sử dụng đồng thời các thuốc chống loạn thần có tác dụng kéo dài (có khả năng gây ức chế tủy) với clozapin vì những thuốc này không thể được loại bỏ nhanh chóng khỏi cơ thể trong những trường hợp có thể phải điều trị, ví dụ: giảm bạch cầu trung tính.

Không nên dùng đồng thời rượu và clozapin do có thể gây giảm tác dụng của thuốc an thần.

Thận trọng bao gồm cả giảm liều

Clozapin có thể làm tăng cường tác dụng của thuốc ức chế thần kinh trung ương như thuốc ngủ, kháng histamin và benzodiazepin. Cần đặc biệt thận trọng khi bắt đầu dùng clozapin cho những người đang điều trị với benzodiazepin hoặc bất kỳ thuốc hướng thần nào khác. Những bệnh nhân này bị tăng nguy cơ trụy tuần hoàn, trong những trường hợp đặc biệt, nguy cơ này có thể nặng và dẫn đến trụy tim mạch và/hoặc hô hấp. Không rõ liệu có thể ngăn ngừa trụy tim mạch/ hô hấp bằng cách giảm liều hay không.

Do có khả năng xảy ra tác dụng phụ, nên dùng thận trọng khi dùng đồng thời với các thuốc có tác dụng kháng cholinergic, hạ huyết áp hoặc ức chế hô hấp.

Do đặc tính chống α -adrenergic, clozapin có thể làm giảm tác dụng tăng huyết áp của norepinephrine hoặc các chất chủ yếu là α -adrenergic khác và đảo ngược tác dụng tăng áp của epinephrine.

Sử dụng đồng thời với các chất có khả năng ức chế hoạt động của một số isozyme CYP450 có thể làm tăng nồng độ clozapin và có thể cần giảm liều clozapin để ngăn ngừa các tác dụng không mong muốn. Điều này đặc biệt quan trọng với các chất ức chế CYP 1A2 như caffeine, perazine và chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc fluvoxamin. Một số chất ức chế tái hấp thu serotonin khác như fluoxetine, paroxetine và sertraline ở mức độ thấp hơn là chất ức chế CYP 2D6 và do đó, các tương tác dược động học chính với clozapine ít xảy ra hơn. Tương tự như vậy, các tương tác dược động học với các chất ức chế CYP 3A4 như thuốc chống co giật azole, cimetidine, erythromycin và các chất ức chế protease khó xảy ra, mặc dù một số đã được báo cáo. Thuốc tránh thai nội tiết (bao gồm kết hợp estrogen và progesterone hoặc chỉ progesterone) là chất ức chế CYP 1A2, CYP 3A4 và CYP 2C19. Do đó, bắt đầu hoặc ngừng sử dụng các biện pháp tránh thai nội tiết tố có thể yêu cầu điều chỉnh liều lượng của clozapin theo nhu cầu y tế cá nhân. Do nồng độ trong huyết tương của clozapin tăng lên khi uống caffeine và giảm gần 50% sau thời gian 5 ngày không có caffeine, nên có thể cần thay đổi liều lượng của clozapin khi có sự thay đổi trong thói quen uống caffeine. Trong trường hợp ngừng thuốc đột ngột, nồng độ clozapin trong huyết tương có thể bị tăng lên, do đó dẫn đến tăng các tác dụng ngoại ý.

Các thuốc khác

Sử dụng đồng thời lithi hoặc các thuốc có hoạt tính thần kinh trung ương khác có thể làm tăng nguy cơ phát triển hội chứng ác tính an thần kinh.

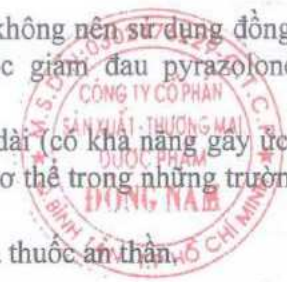
Các báo cáo hiếm gặp nhưng nghiêm trọng về co giật, bao gồm khởi phát co giật ở bệnh nhân không động kinh và các trường hợp mê sảng riêng biệt khi clozapin được dùng đồng thời với axit valproic đã được báo cáo. Những tác dụng này có thể do tương tác dược lực học, cơ chế của nó vẫn chưa được xác định.

Cũng như các thuốc chống loạn thần khác, cần thận trọng khi kê đơn clozapin với các thuốc gây mất cân bằng điện giải. Nên tránh dùng thuốc lợi tiểu, đặc biệt là những thuốc gây hạ kali máu, nhưng nếu cần, nên dùng thuốc lợi tiểu tiết kiệm kali.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$) và chưa rõ (tần suất không thể đánh giá được từ các dữ liệu sẵn có).

Nhiễm trùng và nhiễm kí sinh trùng	
Chưa rõ	Nhiễm trùng máu
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	





Thường gặp	Giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu
Ít gặp	Mất bạch cầu hạt
Hiếm gặp	Bệnh thiếu máu
Rất hiếm gặp	Giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu
Rối loạn hệ miễn dịch	
Chưa rõ	Phù mạch, viêm mạch bạch cầu
Rối loạn nội tiết	
Chưa rõ	U tùy thượng thận giả
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Tăng cân
Hiếm gặp	Suy giảm dung nạp glucose, đái tháo đường, béo phì
Rất hiếm gặp	Nhiễm toan ceton, hôn mê do tăng áp lực thẩm thấu, tăng đường huyết nặng, tăng triglyceride máu, tăng cholesterol máu
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Rối loạn ngôn ngữ
Ít gặp	Khó nói
Hiếm gặp	Bồn chồn, kích động
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Buồn ngủ/ an thần, chóng mặt
Thường gặp	Nhìn mờ, nhức đầu, run, cứng khớp, chứng loạn thần kinh, triệu chứng ngoại tháp, động kinh/ co giật/ run giật cơ
Ít gặp	Lú lẫn, mê sảng
Hiếm gặp	Loạn vận động chậm, rối loạn ám ảnh cưỡng chế
Rất hiếm gặp	Hội chứng cholinergic (sau khi ngừng thuốc đột ngột), thay đổi điện não đồ, tràn dịch màng phổi, hội chứng chân không yên
Rối loạn tim mạch	
Rất thường gặp	Tim đập nhanh
Thường gặp	Thay đổi điện tâm đồ
Ít gặp	Trụy tuần hoàn, loạn nhịp thất (VF, VT), viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim/ tràn dịch màng ngoài tim
Hiếm gặp	Bệnh cơ tim, ngừng tim, kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh
Rất hiếm gặp	Nhồi máu cơ tim có thể gây tử vong, đau ngực/ đau thắt ngực, rung nhĩ, đánh trống ngực, thiếu năng van hai lá liên quan đến bệnh cơ tim liên quan đến clozapin
Rối loạn mạch máu	
Thường gặp	Tăng huyết áp, hạ huyết áp tư thế, ngất
Hiếm gặp	Nghẽn mạch huyết khối
Chưa rõ	Hạ huyết áp, huyết khối tĩnh mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Hiếm gặp	Ngạt thức ăn, viêm phổi và nhiễm trùng đường hô hấp dưới có thể gây tử vong, hội chứng ngưng thở khi ngủ
Rất hiếm gặp	Suy hô hấp/ ngừng thở
Chưa rõ	Tràn dịch màng phổi, nghẹt mũi
Rối loạn tiêu hóa	
Rất thường gặp	Táo bón, tăng tiết nước bọt

Thường gặp	Buồn nôn, nôn mửa, biếng ăn, khô miệng
Hiếm gặp	Khó nuốt
Rất hiếm gặp	Phi đại tuyến mang tai, tắc ruột/ liệt ruột/ chèn phân
Chưa rõ	Phình đại tràng, nhồi máu đường ruột/ thiếu máu cục bộ, tiêu chảy, khó chịu ở bụng/ ợ chua/ khó tiêu, viêm đại tràng
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Tăng enzym gan
Hiếm gặp	Viêm gan, vàng da ứ mật, viêm tụy
Rất hiếm gặp	Hoại tử gan tối cấp
Chưa rõ	Gan nhiễm mỡ, hoại tử gan, nhiễm độc gan, xơ hóa gan, xơ gan, rối loạn gan bao gồm những biến cố về gan dẫn đến đe dọa tính mạng như tổn thương gan (gan, ứ mật và hỗn hợp), suy gan có thể gây tử vong và ghép gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Rất hiếm gặp	Phản ứng da
Chưa rõ	Rối loạn sắc tố
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Chưa rõ	Tiêu cơ vân, yếu cơ, co thắt cơ, đau cơ, lupus ban đỏ hệ thống
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Tiểu không kiểm soát, bí tiểu
Hiếm gặp	Viêm thận kẽ
Chưa rõ	Suy thận, sỏi bàng quang
Các tình trạng mang thai, hậu sản và chu sinh	
Chưa rõ	Hội chứng cai nghiện trẻ sơ sinh
Rối loạn sinh sản và tuyến vú	
Rất hiếm gặp	Priapism
Chưa rõ	Xuất tinh ngược dòng
Rối loạn chung	
Thường gặp	Mệt mỏi, sốt, tăng thân nhiệt lạnh tính, rối loạn điều tiết mồ hôi/ nhiệt độ
Ít gặp	Hội chứng ác tính thần kinh
Rất hiếm gặp	Tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân
Chưa rõ	Viêm đa thanh dịch

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ :

Quá liều cấp:

Quá liều gây tử vong ở người lớn thường ở mức liều trên 2,5g. Ở trẻ em, quá liều khi dùng 50 - 200 mg cũng đã gây ra các nhiễm độc ở mức độ vừa đến nặng (thay đổi tâm trí, tăng trương lực cơ, triệu chứng ngoại tháp). Các triệu chứng: Bất tỉnh, ức chế thần kinh trung ương, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp, suy hô hấp, viêm phổi, tăng tiết nước bọt, đôi khi xuất hiện cơn động kinh đã được ghi nhận.

Xử trí :

Chủ yếu là điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chặt chẽ chức năng tim mạch và các dấu hiệu sinh tồn. Cho uống than hoạt tính kèm theo sorbitol để loại bỏ và ngăn cản hấp thu phần thuốc còn lưu lại trong đường tiêu hóa. Theo dõi cân bằng điện giải và cân bằng acid - base. Có thể sử dụng physostigmin nếu có biểu hiện ngộ độc kháng cholinergic nặng. Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu. Lọc máu và thẩm phân phúc mạc có vai trò rất hạn chế trong điều trị ngộ độc cấp clozapin.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý : Chất chống loạn thần

Mã ATC : N05AH02

Clozapin là thuốc an thần kinh/thuốc chống loạn thần không điển hình đầu tiên của thế hệ thứ hai và là dẫn chất của dibenzodiazepin. Thuốc có nhiều đặc tính dược lý khác với các thuốc an thần kinh điển hình của phenothiazin hay butyrophenon như ít gây hội chứng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin hơn.

Cơ chế tác dụng chống loạn thần của clozapin còn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Cơ chế này bao gồm sự tham gia của các hệ dẫn truyền thần kinh serotonergic, adrenergic và cholinergic ở thần kinh trung ương đồng thời có liên quan đến tác dụng chọn lọc vùng trên hệ dopaminergic ở vùng viền. Clozapin có ái lực gần yếu với thụ thể của dopamin (D1, D2, D3, D5) ở vùng thể vân và vùng hậu yên, nhưng có ái lực gần vừa hoặc mạnh với thụ thể D4. Điều này tạo sự khác biệt giữa clozapin và các thuốc chống loạn thần kinh điển hình khác (ít gây tác dụng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin).

Tác dụng đối kháng thụ thể alpha-adrenergic giải thích một phần tác dụng an thần, giãn cơ và các tác dụng khác trên hệ tim mạch của clozapin. Clozapin cũng có tác dụng kháng cholinergic nên có thể gây khô miệng, mê sảng ở một số bệnh nhân. Tác dụng đối kháng thụ thể 5HT-2 ở thần kinh trung ương, thụ thể 5HT-3 ở thần kinh trung ương và ngoại vi liên quan một phần đến tác dụng an thần sâu, đến hiệu quả trên các triệu chứng âm tính của tâm thần phân liệt và làm tăng cân trong quá trình điều trị bằng clozapin. Clozapin có hoạt tính rõ rệt trên acid γ -aminobutyric (GABA) là chất có tác dụng ức chế các nơ ron dopaminergic. Trái với tác dụng của các thuốc chống loạn thần kinh điển, clozapin làm tăng quay vòng GABA ở thể vân và nhân accumbens. Việc tăng quay vòng và giải phóng GABA ở thể vân có thể làm giảm phản ứng ngoại tháp, còn ở nhân accumbens có thể liên quan đến tác dụng chống loạn thần.

Thuốc cũng có tác dụng đối kháng với thụ thể của histamin ở thần kinh trung ương, gây ra tác dụng an thần, hạ huyết áp và tăng cân. Trên điện não đồ, clozapin làm tăng hoạt tính sóng delta và theta, làm chậm tần suất sóng alpha trội. Ở một số bệnh nhân, clozapin làm giảm nhiều thời gian tiềm tàng và tăng nhiều thời gian giấc ngủ giai đoạn động mất nhanh (REM).

Clozapin có thể ức chế tủy xương mạnh dẫn đến mất bạch cầu hạt, thậm chí có thể gây tử vong. Mất bạch cầu hạt không liên quan rõ ràng đến bất cứ đặc điểm nào của bệnh nhân và không thể dự đoán thông qua liều lượng hoặc thời gian điều trị. Tuy vậy, tỷ lệ cao nhất thường gặp trong 6 tháng đầu điều trị clozapin cho bệnh nhân trên 50 tuổi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu : Sau khi uống, clozapin hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn qua ống tiêu hóa (chủ yếu ở tiểu tràng), tuy nhiên do bị chuyển hóa bước một ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 50 – 60%. Thức ăn không làm ảnh hưởng đến hấp thu thuốc. Nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại khoảng 2,5 giờ sau khi dùng thuốc. Nồng độ thuốc trong huyết tương đạt trạng thái ổn định sau 7 – 10 ngày với liều nhắc lại, với nồng độ đỉnh trung bình 319 nanogram/ml đạt được sau khi dùng liều 100 mg, 2 lần/ngày.

Tác dụng dược lý xuất hiện khoảng 15 phút sau khi dùng thuốc và duy trì trong 4 – 12 giờ sau đó. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, tác dụng an thần thể hiện rõ trong vòng một vài giờ sau khi uống liều đầu tiên, tác dụng tối đa đạt được trong vòng 7 ngày. Tuy nhiên, sau khi bắt đầu điều trị với clozapin, tác dụng chống loạn thần thường chậm hơn, xuất hiện trong vòng một đến vài tuần, tác dụng tối đa có thể cần vài tháng điều trị.

Phân bố : Clozapin và các chất chuyển hóa phân bố nhanh và nhiều vào các mô trong đó có thần kinh trung ương. Thể tích phân bố của thuốc khoảng 4,65 lít/kg. Ở bệnh nhân tâm thần phân liệt, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định trung bình 1,6 lít/kg. Do thể tích phân bố nhỏ hơn so với các thuốc chống loạn thần khác nên clozapin ít bị lưu giữ lại ở các mô hơn. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 97%.

Chuyển hóa : Clozapin được chuyển hóa ở gan trước khi thải trừ bằng các phản ứng N-demethyl hóa, N-oxy hóa, hydroxyl hóa, 3'-carbon-oxy hóa, epoxy hóa chủ yếu thông qua CYP1A2 sau đó được liên hợp với acid glucuronic. Dẫn chất chuyển hóa demethyl (norclozapin) còn giữ được một phần hoạt tính của clozapin.

Thải trừ : Sau khi uống liều đơn 75 mg, nửa đời thải trừ trong huyết tương của clozapin khoảng 8 giờ (dao động từ 4 giờ đến 12 giờ). Nửa đời thải trừ sau khi dùng liều nhắc lại 100 mg, 2 lần/ngày ở trạng thái ổn định vào khoảng 12 giờ (dao động từ 4 đến 66 giờ). Clozapin được đào thải chủ yếu dưới dạng các dẫn chất chuyển hóa, một phần nhỏ (2-5%) dưới dạng nguyên vẹn qua nước tiểu và phân.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Vi 10 viên; hộp 3 vi, hộp 6 vi và hộp 10 vi.

Chai 30 viên, chai 60 viên và chai 100 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC :

Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thuốc sản xuất theo USP

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC :



CÔNG TY CỔ PHẦN SẢN XUẤT - THƯƠNG MẠI DƯỢC PHẨM ĐÔNG NAM

Lô 2A, Đường 1A - KCN Tân Tạo, P. Tân Tạo A, Q. Bình Tân - TP. HCM

ĐT: (028) 3754.1748, (028) 3754.1749; FAX: (028) 3754.1750.

**CÔNG TY CỔ PHẦN SẢN XUẤT - THƯƠNG MẠI
DƯỢC PHẨM ĐÔNG NAM**

Tổng Giám Đốc



VÔ TÁN LỘC