45/101

NN28377
BS
17/7/18

CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN DƯỢC PHẨM VĨNH ĐẠT
S.Đ.K.K.D: 0309590146-C.T.T.N.H.H. Q. TÂN PHÚ - TP. HỒ CHÍ MINH

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 29/10/2018

Rx Prescription Drug.

10 X 10 Tablets

CLOGUPON

(Clozapine Tablets USP 100 mg)

Rx Prescription Drug.

10 X 10 Tablets

CLOGUPON

(Clozapine Tablets USP 100 mg)

Manufactured in India by:
AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD.
Plot No. 58, Palghar Taluka Ind. Co-op, Estate Ltd Boisar Road,
Tal. Palghar, Thane 401 404 Maharashtra State, India.

AUROCHEM

Composition: Each uncoated tablet contains:
Clozapine USP ..... 100 mg
Dosage & Administration:
As directed by the Physician.
Storage: Store below 30°C.
Protect from light and moisture.
Indication, Contraindication, Precaution, side effect and other information:
Please see the leaflet inside.
Specification: USP 38
Keep out of reach of children.
Read carefully the packge insert before use.
Mfg. Lic. No.: MH/DRUGS/KD-19

Rx Thuốc kê đơn.

Hộp 10 vỉ x 10 viên

CLOGUPON

(Viên nén Clozapin USP 100 mg)

DNNK: .....; Địa chỉ: .....

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:
AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD.
Plot No. 58, Palghar Taluka Ind. Co-op, Estate Ltd Boisar Road,
Tal. Palghar, Thane 401 404 Maharashtra State, India.

AUROCHEM

Thành phần: Mỗi viên nén không bao có chứa:
Clozapin USP ..... 100 mg
Liều lượng và cách dùng:
Theo sự chỉ dẫn của thầy thuốc.
Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.
Tránh ánh sáng và ẩm.
Chỉ định, chống chỉ định, khuyến cáo, tác dụng ngoại ý và các thông tin khác:
Xin xem tờ hướng dẫn sử dụng trong hộp.
Tiêu chuẩn: USP 38
Ngày hết hạn là ngày cuối cùng của tháng hết hạn ghi trên bao bì. Để xa tầm với của trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
VN Reg. No. (Số ĐK): VN-####-##
Batch No. (Số lô SX) : #####
Mfg. Date (Ngày SX) : mm/yyyy
Exp. Date (Hạn dùng): mm/yyyy

CLOGUPON
(Clozapine Tablets USP 100 mg)

Composition:
Each uncoated tablet contains:
Clozapine USP ..... 100 mg

Dosage & Administration:
As directed by the Physician.

Storage: Store below 30°C.
Protect from light and moisture.

Keep out of reach of children.

10 Tablets

Mfg. Lic. No.: MH/DRUGS/KD-19

AUROCHEM
Manufactured in India by:
AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD.
Plot No. 58, Palghar Taluka Ind. Co-op, Estate Ltd Boisar Road. Tal. Palghar, Thane 401 404 Maharashtra State, India.

VN Reg. No. : VN-#### ##
Batch No.: #####
Mfg. Date: mm/yyyy
Exp. Date: mm/yyyy

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Rx_Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

CLOGUPON

(Viên nén Clozapin 100 mg)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Để xa tầm tay trẻ em.
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

Hoạt chất: Clozapin USP..... 100 mg.

Tá dược: Lactose, tinh bột ngô, methyl hydroxybenzoat, propyl hydroxybenzoat, talc tinh chế, magnesi stearat, tinh bột natri glycolat (loại C), silic keo khan.

MÔ TẢ DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén màu vàng nhạt, hình tròn, vát cạnh, một mặt có vạch chia liều, một mặt nhẵn. Có thể bẻ đôi viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc được chỉ định:

- Điều trị cho các bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng trị và bệnh nhân tâm thần phân liệt có các triệu chứng thần kinh nghiêm trọng, không thể chữa trị bằng các thuốc chống loạn thần khác, kể cả thuốc chống loạn thần không điển hình.
  Kháng trị được định nghĩa là thiếu sự cải thiện trên lâm sàng thích hợp mặc dù đã sử dụng đủ liều lượng của ít nhất hai thuốc chống loạn thần khác nhau, bao gồm một thuốc chống loạn thần không điển hình, được kê đơn đủ thời gian.
- Điều trị các triệu chứng loạn thần xuất hiện trong bệnh Parkinson khi các liệu pháp khác đã thất bại.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Thuốc được dùng theo đường uống.

Liều dùng:

Liều dùng phải được điều chỉnh theo từng bệnh nhân và tình trạng bệnh, nên dùng liều thấp nhất có hiệu quả. Đối với liều dùng không phù hợp với hàm lượng của sản phẩm, tham khảo các sản phẩm khác cùng chứa hoạt chất clozapin. Phải chú ý hiệu chỉnh và phân chia liều để giảm thiểu nguy cơ hạ huyết áp, động kinh và buồn ngủ.

Bắt đầu điều trị với clozapin chỉ giới hạn cho những bệnh nhân có công thức bạch cầu ≥ 3500 tế bào/mm^3 ($3,5\times10^9$/l) và bạch cầu trung tính tuyệt đối ANC ≥ 2000 tế bào/mm^3 ($2,0\times10^9$/l) trong các giới hạn chuẩn bình thường.

Phải điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân đã từng được điều trị với các thuốc có tương tác dược lực học và dược động học với clozapin như benzodiazepin hoặc thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin.

Từ liệu pháp điều trị chống loạn thần trước đó chuyển sang clozapin:

Không nên sử dụng kết hợp clozapin với các thuốc chống loạn thần khác. Khi bắt đầu điều trị clozapin cho bệnh nhân đã sử dụng các thuốc chống loạn thần khác theo đường uống trước đó, trước tiên cần ngừng những thuốc này bằng cách giảm dần liều.

Liều dùng được khuyến cáo như sau:

Điều trị tâm thần phân liệt kháng trị:

Bắt đầu điều trị:

Bắt đầu điều trị với liều 12,5 mg × 1 hoặc 2/lần/ngày đầu tiên, ngày thứ hai 25 mg x 1 hoặc 2/lần/ngày. Nếu bệnh nhân dung nạp thuốc tốt, tăng dần liều thêm 25 – 50 mg cho mỗi lần tăng trong vòng 2 – 3 tuần cho đến khi đạt liều 300 mg/ngày. Sau đó, nếu cần thiết, có thể tiếp tục tăng liều thêm 50 – 100 mg sau 1/2 tuần, tốt nhất là sau mỗi tuần.

Khoảng liều điều trị:

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Ở hầu hết các bệnh nhân, hiệu quả chống loạn thần thường đạt được khi dùng khoảng 200 – 450 mg/ngày, chia làm nhiều lần và có thể không đều, liều cao hơn vào buổi tối trước khi đi ngủ.

Liều tối đa:

Để đạt hiệu quả điều trị đầy đủ, một số bệnh nhân có thể cần liều cao hơn, trong trường hợp đó liều dùng được tăng hợp lý (không quá 100 mg) lên đến tối đa 900 mg/ngày. Tuy nhiên cần phải lưu ý vì các tác dụng phụ thường xuất hiện (đặc biệt động kinh) với liều cao hơn 450 mg/ngày.

Liều duy trì:

Sau khi đã đạt được đáp ứng điều trị tối đa, nhiều bệnh nhân có thể duy trì hiệu quả điều trị với liều thấp hơn. Cần thận trọng giảm liều tới liều duy trì tối thiểu có hiệu quả với thời gian ít nhất trong vòng 6 tháng. Nếu không vượt quá liều 200 mg/ngày, có thể chỉ cần dùng thuốc 1 lần vào buổi tối.

Kết thúc điều trị:

Nên giảm dần liều trong 1 – 2 tuần khi có kế hoạch kết thúc điều trị với clozapin, nếu bệnh nhân phải ngừng thuốc đột ngột, cần theo dõi bệnh nhân cẩn thận để tránh các hiện tượng phản hồi.

Tái điều trị:

Trong trường hợp điều trị lại sau khi ngừng clozapin trước đó, cần tôn trọng khoảng cách ít nhất 2 ngày giữa các đợt điều trị, bắt đầu bằng liều 12,5 mg x 1 hoặc 2 lần/ngày trong ngày đầu tiên. Nếu dung nạp thuốc tốt, có thể tăng liều đến liều điều trị nhanh hơn so với giai đoạn điều trị trước đó. Tuy nhiên cần hết sức thận trọng ở bệnh nhân từng xuất hiện ngừng tim hoặc hô hấp khi sử dụng liều khởi đầu trước đây.

Điều trị các triệu chứng loạn thần xuất hiện trong bệnh Parkinson khi các liệu pháp khác đã thất bại:

Bắt đầu điều trị:

Liều khởi đầu không được vượt quá 12,5 mg vào buổi tối, sau đó tăng dần liều với không quá 2 lần/tuần và mức liều tăng 12,5 mg để đạt được liều tối đa 50 mg/ngày vào cuối tuần thứ 2. Tổng liều hàng ngày thích hợp để dùng một liều duy nhất vào buổi tối.

Khoảng liều điều trị:

Liều hiệu quả trung bình thường dao động từ 25 mg đến 37,5 mg/ngày. Trong trường hợp điều trị ít nhất 1 tuần với liều 50 mg mà không đáp ứng đủ điều trị, có thể thận trọng tăng liều thêm 12,5 mg/tuần.

Liều tối đa:

Trong các trường hợp đặc biệt, có thể dùng liều vượt quá 50 mg/ngày và không được vượt quá liều tối đa 100 mg/ngày. Nên hạn chế hoặc trì hoãn tăng liều nếu bệnh nhân bị hạ huyết áp tư thế đứng, buồn ngủ nặng hoặc bị lú lẫn. Huyết áp cần được theo dõi trong những tuần đầu tiên điều trị.

Liều duy trì:

Khi các triệu chứng loạn thần hoàn toàn thuyên giảm trong ít nhất 2 tuần, có thể tăng liều thuốc điều trị Parkinson nếu được chỉ định dựa trên tình trạng thần kinh vận động. Nếu dẫn đến tái phát các triệu chứng loạn thần, liều clozapin có thể được tăng thêm 12,5 mg/tuần cho đến liều tối đa 100 mg/ngày, chia 1 – 2 lần/ngày.

Kết thúc điều trị:

Nên giảm dần liều với mỗi lần giảm 12,5 mg trong ít nhất 1 tuần (tốt hơn trong 2 tuần). Ngừng điều trị ngay trong trường hợp giảm bạch cầu hoặc mất bạch cầu hạt, trong các trường hợp này, cần theo dõi tâm thần kinh vì các triệu chứng loạn thần có thể tái phát nhanh.

Suy gan:

Bệnh nhân suy gan dùng clozapin cần được giám sát chức năng gan thường xuyên.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Không có nghiên cứu nào được tiến hành. An toàn và hiệu quả của clozapin trên trẻ em và thanh thiếu niên dưới 16 tuổi chưa được thiết lập, vì vậy không nên dùng thuốc ở các đối tượng này cho đến khi có dữ liệu chính xác.

Người cao tuổi trên 60 tuổi:

Khuyến cáo bắt đầu điều trị với liều thấp (12,5 mg/lần/ngày đầu tiên), sau đó tăng dần liều với liều thêm tối đa 25 mg/ngày.

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn với clozapin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.
- Các bệnh nhân không thể tiến hành xét nghiệm máu thường xuyên.
- Tiền sử mất bạch cầu hạt hoặc đang mắc hội chứng mất bạch cầu hạt nặng, đặc biệt do clozapin, ngoại trừ do hóa trị liệu.
- Không bắt đầu điều trị clozapin đồng thời với các chất có khả năng gây mất bạch cầu hạt, không khuyến khích sử dụng đồng thời với các thuốc chống loạn thần dạng depot.
- Chức năng tủy xương bị suy giảm.
- Động kinh không kiểm soát.
- Các trường hợp loạn thần do rượu hoặc ngộ độc khác, ngộ độc thuốc, hôn mê.
- Suy tuần hoàn và/hoặc ức chế hệ thần kinh trung ương do bất kỳ nguyên nhân nào.
- Rối loạn thận hoặc tim nặng (như viêm cơ tim).
- Bệnh gan thời kỳ hoạt động kèm theo buồn nôn, chán ăn, vàng da; bệnh gan tiến triển, suy gan.
- Liệt ruột.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Mất bạch cầu hạt:

Clozapin có thể gây mất bạch cầu hạt. Tỷ lệ mất bạch cầu hạt và tỷ lệ tử vong ở những người bị giảm bạch cầu hạt tiến triển đã giảm đáng kể khi số lượng bạch cầu (WBC) và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) được kiểm soát. Do đó, biện pháp phòng ngừa sau đây là bắt buộc và cần được thực hiện theo khuyến cáo.

Do các nguy cơ liên quan đến clozapin, chỉ giới hạn sử dụng thuốc cho các bệnh nhân được chỉ định điều trị và:

- Người có kết quả bạch cầu ban đầu bình thường, WBC $\geq$ 3500 tế bào/mm^3 (3,5×10^9/l) và bạch cầu trung tính tuyệt đối ANC $\geq$ 2000 tế bào/mm^3 (2,0×10^9/l) và
- Người có thể tiến hành tính công thức WBC và ANC hàng tuần trong 18 tuần đầu và ít nhất 4 tuần 1 lần vào thời gian tiếp theo. Phải tiếp tục theo dõi trong suốt quá trình điều trị và trong 4 tuần sau khi ngừng hoàn toàn clozapin.

Bệnh nhân cần phải được xét nghiệm máu, kiểm tra sức khỏe và thăm dò tiền sử trước khi điều trị. Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim hoặc có bất thường về tim mạch, nên được chuyển đến gặp bác sỹ chuyên khoa để thăm khám kỹ bao gồm làm điện tâm đồ, chỉ được điều trị khi những lợi ích mong đợi lớn hơn nguy cơ. Bác sỹ nên xem xét theo dõi ECG trước khi điều trị.

Bác sỹ kê đơn phải thực hiện đầy đủ các biện pháp an toàn được yêu cầu.

Trước khi bắt đầu điều trị, bác sỹ phải đảm bảo rằng bệnh nhân không có tiền sử phản ứng huyết học có hại cần phải ngừng thuốc với clozapin. Không nên kê đơn thuốc với thời gian dài hơn khoảng thời gian giữa hai lần đếm công thức máu.

Bắt buộc ngừng clozapin ngay nếu số lượng WBC < 3000 tế bào/mm^3 (3,0×10^9/l) hoặc ANC < 1500 tế bào/mm^3 (1,5×10^9/l) vào bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị. Bệnh nhân ngừng sử dụng clozapin do thiếu hụt WBC hoặc ANC không được tiếp xúc lại với clozapin.

Vào mỗi lần tư vấn, nhắc nhở bệnh nhân dùng clozapin liên lạc với bác sỹ điều trị ngay nếu khởi phát bất kỳ bệnh nhiễm khuẩn nào. Cần chú ý đặc biệt đến các triệu chứng giống cúm như sốt hoặc đau họng và các bằng chứng khác của nhiễm khuẩn, có thể là dấu hiệu giảm bạch cầu trung tính. Bệnh nhân và người chăm sóc phải được thông báo thực hiện đếm công thức máu ngay trong trường hợp có bất kỳ các triệu chứng này.

Bệnh nhân có tiền sử rối loạn tủy xương nguyên phát có thể được điều trị chỉ khi lợi ích lớn hơn nguy cơ, nên được bác sỹ huyết học xem xét cẩn thận trước khi bắt đầu clozapin.

Bệnh nhân có lượng WBC thấp do giảm bạch cầu trung tính lành tính tùy theo dân tộc nên được xem xét đặc biệt và chỉ có thể bắt đầu với clozapin khi có sự đồng ý của nhà nghiên cứu huyết học.

Theo dõi số lượng tế bào bạch cầu (WBC) và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC):

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

WBC và công thức máu khác biệt phải được tiến hành trong vòng 10 ngày trước khi bắt đầu điều trị với clozapin để đảm bảo chỉ những bệnh nhân có WBC và ANC bình thường (WBC ≥ 3500 tế bào/mm^3 (3,5×10^9/l) và ANC ≥ 2000 tế bào/mm^3 (2,0×10^9/l)) sẽ dùng thuốc. Sau khi bắt đầu điều trị, số lượng WBC và ANC phải được đếm và theo dõi hàng tuần trong 18 tuần đầu tiên, và ít nhất 4 tuần 1 lần vào thời gian tiếp theo.

Phải tiếp tục theo dõi trong suốt quá trình điều trị và trong 4 tuần sau khi ngừng hoàn toàn clozapin hoặc cho đến khi phục hồi huyết học. Vào mỗi lần tư vấn, bệnh nhân phải được thông báo liên lạc ngay với bác sỹ điều trị nếu có bất kỳ loại nhiễm khuẩn nào, sốt, đau họng hoặc các triệu chứng giống cúm khác. WBC và công thức máu khác biệt phải được thực hiện ngay nếu có triệu chứng hoặc dấu hiệu nhiễm khuẩn xảy ra.

Số lượng WBC/ANC giảm:

Nếu trong quá trình điều trị với clozapin, WBC giảm xuống giữa 3000 tế bào/mm^3 (3,0×10^9/l) đến 3500 tế bào/mm^3 (3,5×10^9/l) hoặc ANC giảm xuống giữa 1500 tế bào/mm^3 (1,5×10^9/l) đến 2000 tế bào/mm^3 (2,0×10^9/l), phải thực hiện đánh giá huyết học ít nhất 2 lần/tuần cho đến khi số lượng WBC và ANC của bệnh nhân ổn định tương ứng trong khoảng 3000 – 3500 tế bào/mm^3 (3,0 – 3,5×10^9/l) và 1500 – 2000 tế bào/mm^3 (1,5 – 2,0×10^9/l) hoặc cao hơn.

Bắt buộc ngừng điều trị clozapin ngay nếu số lượng WBC < 3000 tế bào/mm^3 (3,0×10^9/l) hoặc ANC < 1500 tế bào/mm^3 (1,5×10^9/l) trong quá trình điều trị. WBC và công thức máu khác biệt phải được thực hiện hằng ngày và bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các triệu chứng giống cúm hoặc các triệu chứng khác là dấu hiệu của nhiễm khuẩn. Khuyến cáo xác định các thông số huyết học bằng cách tiến hành 2 lần đếm công thức máu trong 2 ngày liên tiếp, tuy nhiên nên ngừng clozapin sau lần đếm công thức máu đầu tiên.

Sau khi ngừng clozapin, cần đánh giá huyết học cho đến khi phục hồi huyết học xảy ra.

Số lượng tế bào máu		*Yêu cầu*
WBC/mm^3 (/l)	ANC/mm^3 (/l)	
≥ 3500 (≥ 3,5×10^9)	≥ 2000 (≥ 2,0×10^9)	Tiếp tục điều trị với clozapin.
≥ 3000 và < 3500 (≥ 3,0×10^9 và < 3,5×10^9)	≥ 1500 và < 2000 (≥ 1,5×10^9 và < 2,0×10^9)	Tiếp tục điều trị với clozapin, tiến hành đếm công thức máu 2 lần/tuần cho đến khi số lượng ổn định hoặc tăng lên.
< 3000 (< 3,0×10^9)	< 1500 (< 1,5×10^9)	Ngừng sử dụng clozapin ngay lập tức, đếm công thức máu hàng ngày cho đến khi rối loạn huyết học được giải quyết, giám sát nhiễm khuẩn. Bệnh nhân không tiếp xúc lại với thuốc.

Nếu clozapin đã được ngừng sử dụng và số lượng WBC tiếp tục giảm xuống dưới 2000 tế bào/mm^3 (2,0×10^9/l) hoặc ANC tiếp tục giảm xuống dưới 1000 tế bào/mm^3 (1,0×10^9/l), tình trạng phải được kiểm soát bởi chuyên gia huyết học có kinh nghiệm.

Ngừng điều trị vì lý do huyết học:

Bệnh nhân ngừng sử dụng clozapin do thiếu hụt WBC hoặc ANC không được tiếp xúc lại với clozapin.

Ngừng điều trị vì lý do khác:

Những bệnh nhân đã sử dụng clozapin trên 18 tuần và gián đoạn điều trị trong hơn 3 ngày nhưng ít hơn 4 tuần nên được theo dõi số lượng WBC và ANC hàng tuần thêm 6 tuần. Nếu không có bất thường huyết học xảy ra, có thể tiếp tục theo dõi trong khoảng thời gian không quá 4 tuần. Nếu gián đoạn điều trị clozapin trong 4 tuần trở lên, cần theo dõi hàng tuần trong 18 tuần điều trị tiếp theo và liều dùng nên được điều chỉnh lại.

Các thận trọng khác:

<u>Tá dược</u>:

Sản phẩm này có chứa lactose, những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, khiếm khuyết lactase Lapp hay kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

<u>Tăng bạch cầu ái toan</u>:

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Ngừng điều trị bằng clozapin khi số lượng bạch cầu ái toan tăng lên trên 3000 tế bào/mm^3 (3,0×10^9/l), chỉ tái điều trị khi bạch cầu ái toan đã giảm xuống dưới 1000 tế bào/mm^3 (1,0×10^9/l).

Giảm tiểu cầu:

Nên ngừng thuốc khi số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 50000 tế bào/mm^3 (50×10^9/l).

Các rối loạn tim mạch:

Khi điều trị với clozapin, hạ huyết áp tư thế đứng kèm ngất hoặc không có thể xuất hiện, hiếm khi có suy tim kèm theo ngừng tim hoặc ngừng hô hấp. Các trường hợp này có nhiều khả năng xảy ra khi dùng đồng thời clozapin với benzodiazepin hoặc bất kỳ một thuốc chống loạn thần khác, và trong giai đoạn điều chỉnh liều ban đầu liên quan đến tăng liều nhanh, những trường hợp hiếm gặp có thể xảy ra ngay cả sau khi dùng liều đầu tiên. Vì vậy phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân trong giai đoạn đầu điều trị bằng clozapin. Cần theo dõi huyết áp tư thế đứng và nằm trong những tuần điều trị đầu tiên ở bệnh nhân bị Parkinson.

Phân tích các dữ liệu an toàn cho thấy sử dụng clozapin có liên quan đến tăng nguy cơ viêm cơ tim, đặc biệt trong 2 tháng đầu điều trị. Một số trường hợp viêm cơ tim đã gây tử vong. Viêm màng ngoài tim/tràn dịch màng tim và bệnh cơ tim cũng được báo cáo liên quan đến sử dụng clozapin, bao gồm các trường hợp tử vong. 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 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) hoặc các triệu chứng giống nhồi máu cơ tim. Các triệu chứng khác có thể xuất hiện bao gồm triệu chứng giống cúm. Ngừng 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.

Ở bệnh nhân được chuẩn đoán bị bệnh cơ tim trong điều trị với clozapin, có khả năng dẫn đến van hai lá kém hoạt động. Đã có báo cáo van hai lá kém hoạt động ở các trường hợp bệnh cơ tim liên quan đến điều trị bằng clozapin, siêu âm tim hai chiều cho thấy hở van hai lá vừa hoặc nhẹ.

Bệnh nhân bị viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim do clozapin gây ra không được tái điều trị với thuốc.

Nhồi máu cơ tim:

Ngoài ra, đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành về nhồi máu cơ tim có thể gây tử vong. Khó đánh giá thực trạng trong những trường hợp này vì bệnh tim nặng đã có và các nguyên nhân hợp lý khác.

Kéo dài khoảng QT:

Giống như các thuốc chống loạn thần khác, thận trọng khi sử dụng clozapin cho bệnh nhân bị bệnh tim mạch, tiền sử gia đình có khoảng QT kéo dài hoặc khi kết hợp với các thuốc gây kéo dài khoảng QTc.

Các trường hợp mạch máu não nghiêm trọng:

Tăng nguy cơ các trường hợp mạch máu não nghiêm trọng gấp khoảng 3 lần trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đối chứng giả dược ở bệnh nhân suy giảm trí nhớ với một số thuốc chống loạn thần không điển hình. Cơ chế chưa được biết. Không thể loại trừ tăng nguy cơ này ở các bệnh nhân khác hoặc các thuốc chống loạn thần khác. Clozapin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ bị đột quỵ.

Nguy cơ thuyên tắc huyết khối:

Do clozapin có thể liên quan đến thuyên tắc huyết khối, tránh cố định bệnh nhân. Các trường hợp thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (VTE) được báo cáo với thuốc chống loạn thần. Vì các bệnh nhân điều trị với thuốc chống loạn thần thường có các yếu tố nguy cơ mắc phải của VTE, các yếu tố nguy cơ liên quan đến VTE cần được xác định trước và trong khi điều trị với clozapin, kết hợp thực hiện các biện pháp phòng ngừa.

Động kinh:

Bệnh nhân có tiền sử động kinh nên được theo dõi chặt chẽ trong khi điều trị clozapin do đã có báo cáo về co giật liên quan đến liều. Trong trường hợp này, nên giảm liều và điều trị bằng thuốc chống co giật nếu cần thiết.

Tác dụng kháng cholinergic:

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Clozapin có hoạt tính kháng cholinergic, có thể gây ra các phản ứng không mong muốn trên toàn bộ cơ thể. Chỉ định giám sát chặt chẽ trong trường hợp phì đại tuyến tiền liệt và tăng nhãn áp góc hẹp. Có thể do tính chất kháng cholinergic, clozapin liên quan đến mức độ suy nhược khác nhau của nhu động ruột, từ táo bón đến tắc ruột. Trong những trường hợp hiếm gặp gây tử vong. Cần đặc biệt thận trọng ở bệnh nhân đang dùng các thuốc phối hợp được biết gây táo bón (những thuốc kháng cholinergic như thuốc chống loạn thần, thuốc chống trầm cảm và các liệu pháp điều trị Parkison), tiền sử bệnh đại tràng hoặc phẫu thuật bụng dưới do có thể làm tình trạng trở nên trầm trọng hơn. Điều quan trọng là táo bón được ghi nhận và điều trị tích cực.

Sốt:

Trong khi đang điều trị với clozapin, bệnh nhân có thể bị sốt với nhiệt độ cao trên 38°C, đặc biệt trong 3 tuần đầu tiên, thường là lành tính. Thỉnh thoảng có thể liên quan đến tăng hoặc giảm số lượng WBC. Bệnh nhân bị sốt nên được đánh giá cẩn thận để loại trừ khả năng nhiễm trùng tiềm tàng hoặc mất bạch cầu hạt. Khi sốt cao, phải được lưu ý đến hội chứng an thần kinh ác tính (NMS), nếu kết luận có NMS, ngừng clozapin ngay lập tức và thực hiện các biện pháp y tế thích hợp.

Thay đổi chuyển hóa:

Thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm cả clozapin có liên quan đến những thay đổi chuyển hóa có thể làm tăng nguy cơ về tim mạch/mạch máu não. Thay đổi chuyển hóa có thể bao gồm tăng đường huyết, rối loạn lipid máu và tăng trọng lượng cơ thể. Trong khi thuốc chống loạn thần không điển hình có thể gây ra một vài thay đổi chuyển hóa, mỗi thuốc trong nhóm cũng có những đặc điểm riêng.

Tăng đường huyết:

Giảm dung nạp glucose và/hoặc xuất hiện, trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường đã được báo cáo hiếm gặp trong quá trình điều trị với clozapin. Cơ chế liên quan chưa được xác định. Các trường hợp tăng đường huyết nghiêm trọng kèm theo nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu đã được báo cáo hiếm gặp ở bệnh nhân không có tiền sử tăng đường huyết, một số trường hợp tử vong.

Theo các dữ liệu sẵn có, hầu hết ngừng dùng clozapin khi giảm dung nạp glucose và sử dụng lại clozapin dẫn đến tái phát. Bệnh nhân chuẩn đoán đái tháo đường bắt đầu sử dụng thuốc chống loạn thần không điển hình nên được theo dõi tình trạng glucose thường xuyên. Bệnh nhân có các nguy cơ đái tháo đường (béo phì, tiền sử gia đình đái tháo đường) bắt đầu điều trị với thuốc chống loạn thần không điển hình nên được kiểm tra đường huyết lúc đói khi bắt đầu và định kỳ trong quá trình điều trị. Bệnh nhân xuất hiện triệu chứng tăng đường huyết trong quá trình điều trị với thuốc chống loạn thần không điển hình nên được kiểm tra đường huyết lúc đói. Trong một vài trường hợp, tăng đường huyết đã thuyên giảm khi ngừng thuốc chống loạn thần không điển hình, tuy nhiên một số bệnh nhân cần tiếp tục điều trị đái tháo được mặc dù đã ngừng thuốc nghi ngờ. Nên cân nhắc ngừng sử dụng clozapin ở bệnh nhân mà điều trị y tế tăng đường huyết tích cực đã thất bại.

Rối loạn lipid máu:

Đã thấy những thay đổi không mong muốn về lipid ở các bệnh nhân dùng thuốc chống loạn thần không điển hình, bao gồm clozapin. Theo dõi lâm sàng, bao gồm đánh giá lipid ban đầu và theo dõi định kỳ ở bệnh nhân điều trị với clozapin.

Tăng cân:

Tăng cân được báo cáo ở bệnh nhân dùng chống loạn thần không điển hình, bao gồm clozapin. Khuyến cáo kiểm soát cân nặng trên lâm sàng.

Hiện tượng phản hồi:

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

Suy gan:

Bệnh nhân bị rối loạn gan ổn định có thể dùng clozapin nhưng cần xét nghiệm chức năng gan thường xuyên. Nên tiến hành xét nghiệm chức năng gan ở bệnh nhân có các triệu chứng rối loạn chức năng gan,

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

như buồn nôn, nôn và/hoặc chán ăn xuất hiện trong quá trình điều trị với clozapin. Nếu các giá trị tăng lên có liên quan trên lâm sàng (lớn hơn 3 lần giới hạn trên bình thường) hoặc xảy ra triệu chứng vàng da, phải ngừng clozapin. Có thể tiếp tục chỉ khi kết quả xét nghiệm chức năng gan bình thường. Trong những trường hợp này, phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan sau khi tái sử dụng clozapin.

Người trên 60 tuổi:

Bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên được khuyến cáo bắt đầu điều trị bằng clozapin với liều thấp.

Hạ huyết áp tư thế đứng có thể xảy ra khi điều trị bằng clozapin, đã có báo cáo về trường hợp nhịp tim nhanh, những người có chức năng tim mạch bị thương tổn có thể nhạy cảm hơn với những tác dụng này. Bệnh nhân trên 60 tuổi cũng dễ chịu ảnh hưởng kháng cholinergic của clozapin như bí tiểu, táo bón.

Tăng tỷ lệ tử vong ở những người cao tuổi bị mất trí nhớ:

Dữ liệu từ hai nghiên cứu quan sát lớn cho thấy những người cao tuổi bị mất trí nhớ được điều trị bằng thuốc chống loạn thần có nguy cơ nhỏ gia tăng tử vong so với những người không được điều trị. Chưa đủ dữ liệu để cung cấp thông tin đầy đủ.

Clozapin không được dùng để điều trị các rối loạn hành vi liên quan đến mất trí nhớ.

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

Phụ nữ có thai:

Nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng trực tiếp hay gián tiếp của clozapin đối với phụ nữ mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, sinh đẻ hay sự phát triển sau sinh. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ mang thai.

Trẻ sơ sinh tiếp xúc với thuốc chống loạn thần bao gồm clozapin trong 3 tháng cuối thai kỳ có nguy cơ gặp các phản ứng bất lợi bao gồm triệu chứng ngoại tháp và/hoặc triệu chứng cai thuốc với mức độ nghiêm trọng và thời gian sau sinh khác nhau. Đã có báo cáo về kích động, tăng trương lực cơ, giảm trương lực cơ, run, buồn ngủ, suy hô hấp, hoặc rối loạn ăn uống. Do đó, trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.

Phụ nữ cho con bú:

Clozapin được bài tiết qua sữa mẹ và có ảnh hưởng đến trẻ. Vì vậy, không cho con bú khi dùng clozapin.

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

Do khả năng gây an thần và giảm ngưỡng co giật của clozapin, nên tránh các hoạt động như lái xe hay vận hành máy móc, đặc biệt là trong những tuần đầu điều trị.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỴ CỦA THUỐC

Chống chỉ định sử dụng đồng thời clozapin với:

- Các thuốc có tác dụng ức chế chức năng tủy xương.
- Thuốc chống loạn thần dạng depot tác dụng kéo dài do không thể loại bỏ nhanh chóng ra khỏi cơ thể trong những trường hợp cần thiết như giảm bạch cầu trung tính.
- Rượu, do có thể làm tăng khả năng an thần.

Các chú ý bao gồm điều chỉnh liều:

Clozapin có thể làm tăng tác dụng của thuốc ức chế thần kinh trung ương như thuốc ngủ, thuốc kháng histamin và thuốc benzodiazepin. Đặc biệt thận trọng khi bắt đầu điều trị clozapin ở những bệnh nhân đã dùng benzodiazepin hoặc bất kỳ thuốc chống loạn thần khác. Những bệnh nhân này có nguy cơ tăng suy tuần hoàn, có thể nặng và dẫn đến ngừng tim và/hoặc hô hấp. Không rõ liệu có thể ngăn ngừa suy tim hoặc hô hấp bằng cách điều chỉnh liều.

Do khả năng tăng thêm các tác dụng phụ, thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc kháng cholinergic, hạ huyết áp, hoặc thuốc có tác dụng ức chế hô hấp.

Do clozapin có đặc tính kháng alpha – adrenergic, thuốc có thể làm giảm hiệu quả tăng huyết áp của norepinephrin hoặc các thuốc cường alpha – adrenergic và làm mất tác dụng tăng huyết áp của epinephrin.

Dùng đồng thời các chất ức chế hoạt động của một số enzym CYP450 có thể làm tăng nồng độ clozapin, cần phải giảm liều clozapin để ngăn ngừa các tác dụng không mong muốn, quan trọng hơn đối với các thuốc ức chế CYP1A2 như cafein, perazin và thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin fluvoxamin.

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Một số thuốc ức chế tái hấp thu serotonin khác như fluoxetin, paroxetin và ở mức độ thấp hơn, sertralin là chất ức chế CYP2D6, như vậy, các tương tác dược động học chính với clozapin có khả năng ít hơn. Tương tự, tương tác dược động học với các thuốc ức chế CYP3A4 như thuốc chống nấm nhóm azol, cimetidin, erythromycin và ức chế protease không có khả năng xảy ra, mặc dù một số trường hợp được báo cáo. Thuốc tránh thai chứa nội tiết (bao gồm estrogen kết hợp progesteron hoặc chỉ progesteron) là các chất ức chế CYP1A2, CYP3A4 và CYP2C19, do đó cần điều chỉnh liều clozapin theo mục đích điều trị khi bắt đầu dùng hoặc ngừng thuốc tránh thai chứa nội tiết. Nồng độ clozapin huyết tương tăng lên khi dùng cafein và giảm gần 50% khi không dùng cafein trong 5 ngày, liều clozapin cần được điều chỉnh khi có sự thay đổi về thói quen dùng thức uống chứa cafein. Trường hợp ngừng hút thuốc lá đột ngột, nồng độ clozapin huyết tương tăng và dẫn đến tăng các tác dụng phụ.

Sự tương tác giữa citalopram và clozapin đã được báo cáo và có thể tăng nguy cơ tác dụng phụ liên quan đến clozapin. Bản chất của tương tác này vẫn chưa được làm rõ.

Dùng đồng thời chất cảm ứng các enzym cytochrom P_{450} có thể làm giảm nồng độ clozapin huyết tương, dẫn đến giảm hiệu quả của thuốc, như carbamazepin (không dùng đồng thời với clozapin do khả năng gây suy giảm chức năng tủy xương), phenytoin và rifampicin. Thuốc gây cảm ứng CYP1A2 được biết như omeprazol có thể dẫn đến giảm nồng độ clozapin. Khả năng giảm hiệu quả của clozapin nên được xem xét khi sử dụng kết hợp với các thuốc này.

Khác:

Sử dụng đồng thời lithi hoặc các chất tác động lên hệ thống thần kinh trung ương khác có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính (NMS).

Đã có báo cáo hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của các cơn động kinh, bao gồm khởi phát cơn động kinh ở những bệnh nhân không bị bệnh động kinh, và trường hợp cá biệt là mê sảng khi clozapin được dùng phối hợp với acid valproic. Những hiệu quả này có thể là do sự tương tác dược lực học giữa hai thuốc, cơ chế chưa được xác định.

Phải thận trọng ở các bệnh nhân dùng đồng thời clozapin với các thuốc ức chế hoặc cảm ứng các isoenzym cytochrom CYP_{450}. Thuốc chống trầm cảm ba vòng, các dẫn xuất của phenothiazin, thuốc chống loạn nhịp nhóm IC liên kết với CYP_{450} 2D6, các tương tác không được quan sát thấy trên lâm sàng.

Giống như các thuốc chống loạn thần khác, nên thận trọng khi dùng chung clozapin với các thuốc được biết là có khả năng kéo dài khoảng QT hoặc làm mất cân bằng điện giải.

Các tương tác thuốc quan trọng nhất với clozapin được thể hiện trong bảng dưới đây:

Thuốc	***Tương tác***	***Khuyến cáo***
Ức chế tủy xương (carbamazepin, chloramphenicol), các dẫn xuất sulphonamid (co-trimoxazol), thuốc giảm đau chứa pyrazolon (phenylbutazon), penicilamin, thuốc gây độc tế bào và thuốc chống loạn thần dạng tiêm depot tác dụng kéo dài	Tăng nguy cơ và/hoặc mức độ nghiêm trọng của ức chế tủy xương.	Không được sử dụng phối hợp clozapin với những thuốc được biết có khả năng ức chế chức năng của tủy xương.
Các dẫn xuất benzodiazepin	Làm tăng nguy cơ suy tuần hoàn, có thể dẫn đến ngừng tim và/hoặc hô hấp.	Mặc dù hiếm khi xảy ra, nên cẩn thận khi kết hợp những thuốc này với nhau. Các báo cáo cho thấy ức chế và suy hô hấp có nhiều khả năng xuất hiện khi bắt đầu phối hợp hoặc khi clozapin được thêm vào liệu pháp có sẵn benzodiazepin.
Kháng cholinergic	Clozapin làm tăng tác dụng	Quan sát bệnh nhân về các phản ứng

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

	của các thuốc này thông qua tăng cường tác dụng kháng cholinergic.	phụ kháng cholinergic, như táo bón, đặc biệt là khi dùng để kiểm soát tăng tiết nước bọt.
Chống tăng huyết áp	Clozapin có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các thuốc này do tác dụng đối kháng thần kinh giao cảm.	Cẩn thận trọng nếu clozapin được sử dụng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp. Bệnh nhân nên được thông báo về nguy cơ hạ huyết áp, đặc biệt là trong giai đoạn điều chỉnh liều ban đầu.
Rượu, thuốc ức chế MAO, ức chế CNS bao gồm thuốc ngủ và các benzodiazepin	Tăng cường tác dụng lên trung ương. Tăng cường ức chế hệ thần kinh trung ương, gây cản trở hoạt động giữa nhận thức và thần kinh vận động.	Cẩn thận trọng nếu clozapin được sử dụng đồng thời với các thuốc tác động lên CNS khác. Thông báo cho bệnh nhân về các tác dụng an thần có thể tăng thêm và cảnh báo họ không lái xe hay vận hành máy móc.
Các thuốc liên kết mạnh với protein (như warfarin và digoxin)	Clozapin có thể gây tăng nồng độ huyết tương của những thuốc này do sự thay thế ở protein huyết tương.	Bệnh nhân cần được theo dõi về sự xuất hiện của các phản ứng phụ liên quan đến các thuốc này, nếu cần thiết, điều chỉnh liều của thuốc liên kết mạnh với protein.
Phenytoin	Thêm phenytoin vào liệu pháp clozapin có thể làm giảm nồng độ huyết tương của clozapin.	Nếu phải sử dụng phenytoin, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ mức độ trầm trọng hoặc tái phát các triệu chứng tâm thần.
Lithi	Có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính (NMS).	Quan sát các dấu hiệu và triệu chứng của NMS.
Thuốc gây cảm ứng CYP1A2 (omeprazol)	Có thể làm giảm nồng độ clozapin.	Cần xem xét khả năng giảm hiệu quả của clozapin.
Thuốc ức chế CYP1A2 như fluvoxamin, perazin, cafein, ciprofloxacin hoặc thuốc tránh thai chứa nội tiết (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19)	Có thể làm tăng nồng độ clozapin.	Khả năng tăng các tác dụng không mong muốn. Cũng cần phải cẩn thận khi ngừng phối hợp với các thuốc ức chế CYP1A2 hoặc CYP3A4 vì có thể làm giảm nồng độ clozapin. Ảnh hưởng của thuốc ức chế CYP2C19 có thể rất nhỏ.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt dữ liệu an toàn:

Tác dụng không mong muốn của clozapin có thể dự đoán được từ các đặc tính dược lý của thuốc. Một ngoại lệ quan trọng là khả năng gây mất bạch cầu hạt. Vì nguy cơ này, chỉ giới hạn sử dụng ở bệnh nhân tâm thần phân liệt kháng trị và loạn thần xuất hiện trong bệnh Parkinson khi các liệu pháp khác đã thất bại. Trong khi theo dõi công thức máu là một phần thiết yếu trong chăm sóc bệnh nhân dùng clozapin, bác sỹ nên quan tâm đến các phản ứng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, chỉ có thể được chuẩn đoán trong giai đoạn đầu bằng cách quan sát và hỏi bệnh nhân để ngăn ngừa tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong.

Phản ứng phụ nghiêm trọng nhất của clozapin là mất bạch cầu hạt, động kinh, ảnh hưởng trên tim mạch và sốt. Tác dụng phụ thường gặp nhất là buồn ngủ/an thần, hoa mắt chóng mặt, nhịp tim nhanh, táo bón, tăng tiết nước bọt.

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng cho thấy tỷ lệ khác nhau của bệnh nhân điều trị clozapin (từ 7,1 đến 15,6%) đã ngừng thuốc do trường hợp bất lợi, chỉ bao gồm những người được cho là do clozapin. Các trường hợp thường gặp hơn được cho là nguyên nhân ngừng thuốc như giảm bạch cầu, buồn ngủ, hoa mắt chóng mặt và rối loạn tâm thần.

Hệ thống máu và lympho:

Khởi phát giảm bạch cầu hạt và mất bạch cầu hạt là nguy cơ liên quan đến điều trị bằng clozapin. Mặc dù có thể trở lại ban đầu khi ngừng điều trị, mất bạch cầu hạt có thể dẫn đến nhiễm khuẩn huyết và gây tử vong. Bởi vì cần ngừng điều trị ngay để ngăn ngừa mất bạch cầu hạt đe dọa tính mạng, bắt buộc theo dõi số lượng WBC. Bảng dưới đây tóm tắt tỷ lệ ước tính mất bạch cầu hạt trong mỗi giai đoạn điều trị clozapin.

Giai đoạn điều trị	Tỷ lệ mất bạch cầu hạt mỗi 100000 người – tuần quan sát
0 – 18 tuần	32,0
19 – 52 tuần	2,3
53 tuần trở lên	1,8

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Suy giảm dung nạp glucose và/hoặc xuất hiện, trầm trọng thêm bệnh đái tháo đường đã được báo cáo hiếm gặp trong quá trình điều trị với clozapin. Trong các trường hợp rất hiếm gặp, tăng đường huyết nặng, thỉnh thoảng dẫn đến nhiễm toan ceton/hôn mê tăng áp lực thẩm thấu đã được báo cáo ở bệnh nhân không có tiền sử tăng đường huyết. Nồng độ glucose bình thường ở hầu hết các bệnh nhân sau khi ngừng clozapin và một số trường hợp tái phát tăng đường huyết khi bắt đầu điều trị lại. Mặc dù nhiều bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ bị đái tháo đường không phụ thuộc insulin, tăng đường huyết cũng được ghi nhận ở bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ đã biết.

Rối loạn hệ thần kinh:

Tác dụng không mong muốn rất thường gặp bao gồm buồn ngủ/an thần và hoa mắt chóng mặt.

Clozapin có thể gây thay đổi điện não đồ, bao gồm xuất hiện các gai và sóng phức hợp. Thuốc làm giảm ngưỡng động kinh phụ thuộc theo liều có thể gây ra co giật cơ hoặc động kinh toàn thể. Những triệu chứng này thường xảy ra khi tăng liều nhanh và ở bệnh nhân từng bị động kinh. Trong những trường hợp này cần giảm liều, và bắt đầu điều trị chống co giật nếu cần thiết. Nên tránh sử dụng carbamazepin do thuốc này có khả năng ức chế chức năng của tủy xương, và các thuốc chống co giật khác có khả năng tương tác dược động học nên được cân nhắc. Trong các trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân điều trị bằng clozapin có thể bị mê sảng.

Rất hiếm khi xảy ra rối loạn vận động muộn ở những bệnh nhân dùng clozapin đã được điều trị bằng các thuốc chống loạn thần khác. Những bệnh nhân xuất hiện rối loạn vận động muộn khi dùng các thuốc chống loạn thần khác được cải thiện với clozapin.

Rối loạn tim:

Nhịp tim nhanh và hạ huyết áp tư thế kèm hoặc không kèm theo ngất có thể xảy ra, đặc biệt trong những tuần đầu điều trị. Tần suất và mức độ nghiêm trọng của hạ huyết áp bị ảnh hưởng bởi tốc độ và mức độ điều chỉnh liều. Suy tuần hoàn do hạ huyết áp nặng, đặc biệt liên quan đến hiệu chỉnh liều mạnh, với khả năng có các hậu quả nghiêm trọng như ngừng tim phổi đã được báo cáo với clozapin.

Một số bệnh nhân điều trị bằng clozapin bị thay đổi ECG tương tự như các thuốc chống loạn thần khác, bao gồm ức chế đoạn S – T và sóng T đảo ngược hoặc phẳng, trở lại bình thường sau khi ngừng clozapin. Các dấu hiệu lâm sàng của những thay đổi này không rõ ràng. Tuy nhiên, những bất thường này đã được quan sát thấy ở bệnh nhân bị viêm cơ tim, do đó nên được cân nhắc cẩn thận.

Các trường hợp cá biệt về rối loạn nhịp tim, viêm màng ngoài tim/tràn dịch màng tim và viêm cơ tim đã được ghi nhận, một số gây tử vong. Phần lớn trường hợp viêm cơ tim xảy ra trong vòng 2 tháng đầu tiên khi bắt đầu điều trị với clozapin. Bệnh cơ tim thường xuất hiện chậm hơn trong điều trị.

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Tăng bạch cầu ái toan được báo cáo đồng thời với một số trường hợp viêm cơ tim (khoảng 14%) và viêm màng ngoài tim/tràn dịch màng tim. Chưa biết liệu tăng bạch cầu ái toan có thể là dự báo đáng tin cậy của bệnh tim hay không.

Các dấu hiệu và triệu chứng của viêm cơ tim hoặc bệnh cơ tim bao gồm tim nhanh kéo dài lúc nghỉ, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, đau ngực và các dấu hiệu, triệu chứng khác của suy tim (như mệt mỏi vô căn, khó thở, thở nhanh) hoặc các triệu chứng giống nhồi máu cơ tim. Các triệu chứng khác có thể xuất hiện thêm ngoài các triệu chứng trên bao gồm các triệu chứng giống cúm.

Tử vong đột ngột, không rõ nguyên nhân được biết xảy ra ở trong số các bệnh nhân tâm thần đã dùng các thuốc chống loạn thần thông thường, nhưng cũng có ở bệnh nhân tâm thần không được điều trị. Những ca tử vong này đã được báo cáo rất hiếm gặp ở bệnh nhân dùng clozapin.

Rối loạn mạch máu:

Các trường hợp thuyên tắc huyết khối được báo cáo hiếm gặp.

Hệ hô hấp:

Ngừng hoặc ức chế hô hấp rất hiếm khi xảy ra cùng hoặc không cùng với suy tuần hoàn.

Hệ tiêu hóa:

Rất thường gặp táo bón và tăng tiết nước bọt, thường gặp nôn và buồn nôn. Tắc ruột rất hiếm khi xảy ra. Điều trị bằng clozapin hiếm khi liên quan đến chứng khó nuốt. Thức ăn đi vào đường hô hấp có thể xảy ra ở bệnh nhân bị khó nuốt hoặc khi quá liều cấp tính.

Rối loạn gan mật:

Tăng các enzym gan thoáng qua, không triệu chứng và viêm gan, vàng da ứ mật hiếm khi có thể xảy ra. Rất hiếm trường hợp hoại tử gan tối cấp đã được báo cáo. Nếu có vàng da, nên ngừng sử dụng clozapin. Viêm tụy cấp được báo cáo trong những trường hợp hiếm gặp.

Rối loạn thận:

Các trường hợp cá biệt viêm thận kẽ cấp tính có liên quan đến liệu pháp clozapin được báo cáo.

Rối loạn hệ sinh dục và vú:

Báo cáo rất hiếm gặp của cương dương vật được ghi nhận.

Rối loạn chung:

Các trường hợp hội chứng an thần kinh ác tính (NMS) được báo cáo ở bệnh nhân dùng clozapin một mình hoặc khi phối hợp với lithi hay các thuốc tác động lên CNS khác.

Hội chứng cai thuốc cấp được báo cáo.

Các ADR sau đây được ghi nhận, sắp xếp theo hệ cơ quan và tần suất gặp phải:

Rất thường gặp (ADR ≥ 1/10), thường gặp (1/100 ≤ ADR < 1/10), ít gặp (1/1000 ≤ ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10 000 ≤ ADR < 1/1000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10 000), không rõ tần suất (không thể tính toán được từ dữ liệu có sẵn).

Phản ứng có hại	**Tần suất**
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	
Nhiễm khuẩn huyết	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên máu và hệ thống Lympho	
Giảm bạch cầu/giảm số lượng số WBC/giảm bạch cầu trung tính, tăng bạch cầu ái toan, tăng bạch cầu.	Thường gặp
Mất bạch cầu hạt	Ít gặp
Thiếu máu	Hiếm gặp
Giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu nguyên phát	Rất hiếm gặp
Các rối loạn trên hệ thống miễn dịch	
Phù mạch, viêm mạch máu quá mẫn	Không rõ tần suất
Các rối loạn nội tiết	
U tủy thượng thận giả	Không rõ tần suất
Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	

https://nhathuocngocanh.com/

Tăng cân	Thường gặp
Đái tháo đường, giảm dung nạp glucose	Hiếm gặp
Nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, tăng triglycerid máu, tăng glucose huyết nặng, tăng cholesterol máu	Rất hiếm gặp
Rối loạn tâm thần	
Nói lắp (loạn cận ngôn)	Thường gặp
Chứng khó nói	Ít gặp
Kích động, bồn chồn	Hiếm gặp
Các rối loạn trên hệ thống thần kinh	
Hoa mắt chóng mặt, buồn ngủ/an thần	Rất thường gặp
Động kinh/co giật/rung giật cơ, hội chứng ngoại tháp, chứng ngồi nằm không yên, run, cứng cơ, đau đầu	Thường gặp
Hội chứng an thần kinh ác tính	Ít gặp
Lú lẫn, mê sảng	Hiếm gặp
Rối loạn vận động muộn, các triệu chứng ám ảnh cưỡng chế	Rất hiếm gặp
Hội chứng cholinergic (sau khi ngừng thuốc đột ngột), thay đổi trên EEG, thân co cứng bên	Không rõ tần suất
Rối loạn trên mắt	
Mờ mắt	Thường gặp
Các rối loạn trên tim	
Nhịp tim nhanh	Rất thường gặp
Thay đổi trên ECG	Thường gặp
Suy tuần hoàn, loạn nhịp tim, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim/tràn dịch màng tim	Hiếm gặp
Bệnh cơ tim, ngừng tim	Rất hiếm gặp
Nhồi máu cơ tim có thể gây tử vong, đau ngực/đau thắt ngực, rung nhĩ, đánh trống ngực, van hai lá kém hoạt động liên quan đến bệnh cơ tim do clozapin	Không rõ tần suất
Rối loạn trên mạch máu	
Ngất xỉu, hạ huyết áp tư thế, tăng huyết áp	Thường gặp
Thuyên tắc huyết khối	Hiếm gặp
Hạ huyết áp, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên ngực, hô hấp và trung thất	
Thức ăn đi vào đường hô hấp, viêm phổi và nhiễm trùng đường hô hấp dưới có thể gây tử vong	Hiếm gặp
Suy hô hấp/ngừng hô hấp	Rất hiếm gặp
Nghẹt mũi	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên tiêu hóa	
Táo bón, tăng tiết nước bọt	Rất thường gặp
Buồn nôn, nôn, chán ăn, khô miệng	Thường gặp
Nuốt khó	Hiếm gặp
Tắc ruột/liệt ruột/ứ phân, phì đại tuyến mang tai	Rất hiếm gặp
Tiêu chảy, khó chịu vùng thượng vị/ợ nóng/khó tiêu, viêm đại tràng	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên gan mật	
Tăng enzym gan	Thường gặp
Viêm tụy, viêm gan, vàng da ứ mật	Hiếm gặp
Hoại tử gan tối cấp	Rất hiếm gặp

https://nhathuocngocanh.com/

Gan nhiễm mỡ, hoại tử gan, nhiễm độc gan, xơ hóa gan, các rối loạn gan bao gồm những trường hợp dẫn đến đe dọa tính mạng như tổn thương gan (gan, ứ mật và hỗn hợp), suy gan có thể gây tử vong và phải ghép gan.	Không rõ tần suất
Các rối loạn da và tổ chức dưới da	
Các phản ứng da	Rất hiếm gặp
Rối loạn sắc tố	Không rõ tần suất
Rối loạn trên cơ xương và mô liên kết	
Yếu cơ, co thắt cơ, đau cơ, lupus ban đỏ hệ thống	Không rõ tần suất
Rối loạn trên thận và tiết niệu	
Bí tiểu, tiểu không tự chủ	Thường gặp
Viêm thận kẽ	Rất hiếm gặp
Suy thận, đái dầm về đêm	Không rõ tần suất
Thời kỳ mang thai	
Hội chứng cai thuốc ở trẻ sơ sinh	Không rõ tần suất
Các rối loạn trên hệ sinh dục và vú	
Cương dương vật	Rất hiếm gặp
Xuất tinh bất thường	Không rõ tần suất
Các rối loạn toàn thân và rối loạn tại chỗ	
Tăng thân nhiệt lành tính, rối loạn tiết mồ hôi/điều chỉnh nhiệt độ, sốt, mệt mỏi	Thường gặp
Tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân	Rất hiếm gặp
Các nghiên cứu	
Tăng CPK	Hiếm gặp

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Các ADR phần lớn là do tác dụng dược lý của clozpin, trừ mất bạch cầu hạt. Do nguy cơ này, clozapin chỉ dành để điều trị tâm thần phân liệt không đáp ứng với các thuốc khác và các loạn thần xuất hiện trong quá trình điều trị Parkinson.

Tuy một số ADR thường xuất hiện khi giảm liều hoặc ngừng thuốc, một số ADR khác có thể không hồi phục và có thể gây tử vong tuy hiếm gặp. Do mất bạch cầu hạt nguy cơ thực sự do clozapin, có thể kéo dài suốt thời gian điều trị và cả khi ngừng thuốc, đồng thời có thể gây tử vong nếu không được phát hiện sớm và ngừng thuốc kịp thời, nên trước, trong và sau khi điều trị bằng clozapin, bắt buộc phải có điều kiện xét nghiệm số lượng bạch cầu và số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối. Nếu số lượng bạch cầu < 2000 tế bào/mm^3 và/hoặc số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối < 1000 tế bào/mm^3 phải ngừng điều trị và không được dùng lại thuốc, đồng thời phải theo dõi các biểu hiện nhiễm khuẩn và cân nhắc điều trị hỗ trợ bằng các thuốc kích thích tạo máu (filgrastim). Khi giảm bạch cầu hạt được chuẩn đoán và ngừng kịp thời clozapin, bệnh nhân hồi phục trong vòng 7 – 28 ngày sau đó.

Co giật do clozapin có thể liên quan đến việc tăng liều quá nhanh, đặc biệt ở người có tiền sử động kinh hoặc có sử dụng đồng thời các thuốc làm tăng nồng độ clozapin trong huyết tương. Nếu xuất hiện co giật hoặc co giật toàn thể phải giảm liều clozapin và sử dụng thuốc chống co giật nếu cần thiết.

Buồn ngủ thường xảy ra trong quá trình điều trị bằng clozapin nhưng thường giảm dần sau 1 – 4 tuần điều trị và thường hết nếu điều trị kéo dài. Để khắc phục, có thể sử dụng thuốc trước khi đi ngủ.

Ngừng thuốc đột ngột có thể làm các triệu chứng loạn thần trở lại. Có thể khắc phục bằng một thuốc chống loạn thần khác.

Sốt trên 38°C trong 3 tuần đầu, thường xuất hiện vào giữa ngày 5 – 20 điều trị. Sốt thường lành tính và tự hết. Tuy vậy, cần thận trọng phân biệt với sốt do nhiễm khuẩn và kiểm tra chặt công thức máu.

Nguy cơ hạ huyết áp thế đứng có thể giảm bằng cách dùng liều thấp rồi tăng dần liều với mức độ vừa phải.

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

Tăng cân có thể xuất hiện trong quá trình điều trị, cần hướng dẫn chế độ ăn và luyện tập cho bệnh nhân trong thời gian dùng thuốc.

Nếu xuất hiện táo bón, điều trị triệu chứng.

Không nên dùng meclopramid để điều trị nôn nếu xuất hiện trong thời gian điều trị do nguy cơ gây hội chứng Parkinson và loạn động muộn.

Cần khuyến cáo về tác dụng phụ của clozapin cho các bệnh nhân đái tháo đường, nguy cơ mắc đái tháo đường, phải kiểm tra đường huyết lúc đói trước và trong khi điều trị.

QUÁ LIỀU VÀ XỬ TRÍ

Quá liều gây tử vong ở người lớn thường ở mức liều trên 2 g. Ở trẻ em, quá liều khi dùng 50 – 200 mg cũng đã gây ra các nhiễm độc mức độ vừa đến nặng (thay đổi tâm trí, tăng trương lực cơ, triệu chứng ngoại tháp). Các triệu chứng: buồn ngủ, bất tỉnh, hôn mê, lú lẫn, kích động, ảo giác, mê sảng, triệu chứng ngoại tháp, tăng phản xạ, co giật, tăng tiết nước bọt, giãn đồng tử, mờ mắt, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim, hạ huyết áp, suy hô hấp, viêm phổi.

Xử trí:

Chủ yếu điều trị triệu chứng và chăm sóc hỗ trợ kèm theo dõi chặt 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 hoá. Theo dõi cân bằng điện giải và cân bằng acid – base. Có thể sử dụng physostigmin nếu có biểu hiện kháng cholinergic nặng. Giám sát bệnh nhân chặt chẽ trong ít nhất 5 ngày vì có thể có các phản ứng chậm. 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: Thuốc chống loạn thần không điển hình.

Mã ATC: N05AH02

Cơ chế tác dụng:

Clozapin là thuốc an thần kinh/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 dẫn chất của phenothiazin hay butyrophenon như ít gây ra hội chứng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin hơn.

Cơ chế tác dụng chống loạn thần của clozapin còn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Cơ chế này bao gồm sự tham gia của các hệ dẫn truyền thần kinh serotoninergic, 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 gắn yếu với thụ thể của dopamin (D1, D2, D3, D5) ở vùng thể vân và vùng hậu yên, nhưng có ái lực gắn vừa hoặc mạnh với thụ thể D4. Điều này tạo sự khác biệt giữa clozapin và các thuốc chống loạn thần điển hình khác (ít gây tác dụng ngoại tháp, ít làm tăng tiết prolactin, ít gây loạn động muộn).

Tác dụng đối kháng thụ thể alpha – adrenergic giải thích một phần tác dụng an thần, giãn cơ và các tác dụng khác trên 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 điển hình, clozapin làm tăng quay vòng GABA ở thể vân và nhân accubens. Việc tăng quay vòng và giải phóng GABA ở thể vân có thể làm giảm phản ứng ngoại tháp, còn ở nhân accubens 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 mắt nhanh (REM). Động kinh do clozapin phụ thuộc vào liều, thường tích lũy sau một năm sử dụng thuốc với liều 600 – 900 mg/ngày ở khoảng 5% số bệnh nhân được điều trị. Nếu dùng clozapin dưới 300 mg/ngày, tỷ lệ co giật khoảng 1 – 2%.

https://nhathuocngocanh.com/

https://nhathuocngocanh.com/

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. Cơ chế chính xác gây mất bạch cầu hạt do clozapin còn chưa được xác định rõ, nhưng có thể liên quan đến cơ chế miễn dịch và cơ chế gây độc của thuốc hoặc dẫn chất chuyển hóa của thuốc.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Sau khi uống, clozapin được hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn, khoảng 90 – 95% qua ống tiêu hóa, tuy nhiên do bị chuyển hóa bước 1 ở gan nên sinh khả dụng đường uống chỉ đạt 50 – 60%. Thức ăn không ảnh hưởng đến hấp thu thuốc.

Phân bố:

Ở trạng thái ổn định, khi dùng thuốc hai lần mỗi ngày, nồng độ thuốc trong máu đạt cực đại sau khoảng 2,1 giờ (0,4 – 4,2 giờ) và thể tích phân bố là 1,6 lít/kg. Tỷ lệ liên kết với protein huyết tương khoảng 95%.

Chuyển hóa:

Clozapin gần như được chuyển hóa hoàn toàn ở gan trước khi thải trừ thông qua CYP1A2 và CYP3A4, một phần bởi CYP2C19 và CYP2D6. Trong số các chất chuyển hóa chính, chỉ có dẫn chất chuyển hóa demethyl còn giữ hoạt tính của clozapin nhưng yếu hơn và thời gian tác dụng ngắn hơn.

Thải trừ:

Clozapin được thải trừ theo 2 pha, thời gian bán thải trung bình là 12 giờ (6 – 26 giờ). Sau khi uống liều đơn 75 mg, thời gian bán thải trong huyết tương của clozapin khoảng 7,9 giờ và tăng lên đến 14,2 giờ khi đạt trạng thái ổn định với liều dùng hàng ngày 75 mg trong ít nhất 7 ngày.

Chỉ một phần nhỏ dưới dạng nguyên vẹn được thải trừ qua phân và nước tiểu, khoảng 50% liều dùng được thải trừ dưới dạng chuyển hóa qua nước tiểu và 30% qua phân.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 10 vỉ x 10 viên nén.

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ẩm và ánh sáng.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP 38.

HẠN DÙNG:

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD.

Plot No. 58, Palghar Taluka Ind. Co – op, Estate Ltd Boisar Road, Tal Palghar, Thane 401404 Maharashtra State, India.

BỘ Y TẾ CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

https://nhathuocngocanh.com/