

# MẪU NHÃN

## 1. NHÃN VÍ:

**BỘ Y TẾ  
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC  
ĐÃ PHÊ DUYỆT**

Lần đầu: 15-07-2016



Số lô SX, HD:  
In chìm trên vỉ

## 2. NHÃN HỘP:



Đà Nẵng, ngày tháng năm 2014

**TỔNG GIÁM ĐỐC**



DS. Nguyễn Quang Trị, MBA

**Hướng dẫn sử dụng thuốc - Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

Viên nén

**Rx LEPIGIN 100**

(THUỐC BÁN THEO ĐƠN)

**THÀNH PHẦN:** Cho 1 viên:

Clozapin.....	100 mg
Tá dược (Lactose monohydrat, Tinh bột mì, Eragel, Povidon K30, Avicel 102, Natri docusat, Magnesi stearat, Aerosil) vừa đủ.....	1 viên

**DƯỢC LỰC HỌC:**

- Clozapin là thuốc nhóm Dibenzodiazepin, có tác động kháng tâm thần mạnh, có hiệu lực đồng thời trên các triệu chứng hưng cảm và trầm cảm.
- Clozapin có các đặc tính là hiếm khi gây tác dụng ngoại tháp và không làm tăng đáng kể prolactin huyết.
- Clozapin gây an thần nhanh và mạnh.
- Clozapin khác với những thuốc an thần kinh cổ điển: theo các khảo sát trên súc vật, clozapin không gây chứng giữ nguyên thể và không ức chế hành vi lặp lại điệu bộ, lời nói như khi điều trị bằng apomorphin. Ngoài tác động ức chế thụ thể dopaminergic (D1 cũng như D2), clozapin còn có tác động đối kháng trên thụ thể 5-HT2 và có tác động kháng cholinergic và hủy noradrenalin mạnh.

**DƯỢC ĐỘNG HỌC:**

- Sau khi uống thuốc, clozapin hầu như được hấp thu hoàn toàn (90-95%), và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.
- Nồng độ đỉnh trong huyết tương của Clozapin đạt khoảng 1-6 giờ sau khi uống, liên kết mạnh với protein huyết tương (95%).
- Sinh khả dụng tuyệt đối của Clozapin khoảng 55%. Clozapin được chuyển hóa ở gan, chủ yếu là oxi hóa và khử methyl ở vị trí N.
- Thời gian bán hủy dao động, trung bình khoảng 12 giờ sau khi dùng liều duy nhất. 50% hoạt chất được đào thải dưới dạng chất chuyển hóa theo nước tiểu và 40% được đào thải qua mật. Các thông số dược động học thay đổi theo từng cá nhân.

**CHỈ ĐỊNH:**

Tâm thần phân liệt mãn tính nặng (tiến triển từ ít nhất là 2 năm) trong trường hợp kháng trị (không thuyên giảm trên lâm sàng và xã hội mặc dù đã kê toa ít nhất 2 loại thuốc an thần kinh liều cao ít nhất 6 tuần) hoặc không dung nạp chủ yếu với các loại thuốc an thần kinh cổ điển (tác dụng phụ nghiêm trọng về mặt thần kinh và gây tàn phế, không chữa trị được bằng cách chỉnh liều tốt hơn hoặc bằng những loại thuốc chữa trị thông thường).

**LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:**

Theo sự hướng dẫn của thầy thuốc hoặc liều trung bình:

- Liều khởi đầu: 25mg trong ngày đầu tiên, sau đó tăng từng nấc từ 25-50mg/ ngày, để đạt đến liều 300 mg/ ngày ở ngày thứ 14 đến ngày thứ 21.
- Liều trung bình: 300 - 450 mg/ ngày. Chia làm nhiều lần.
- Liều tối đa: 600-900 mg/ ngày
- Liều duy trì: 150-300 mg/ ngày.
- Ngưng điều trị: giảm liều từ từ trong 1-2 tuần.



- Dừng thuốc lại: như liều khởi đầu.
- Dừng thuốc lại trên bệnh nhân đã ngưng thuốc trên 2 ngày: 12,5 mg x 1-2 lần trong ngày đầu tiên, sau đó tăng liều có thể nhanh hơn so với lần dừng đầu tiên.
- Chuyển từ một thuốc an thần kinh cổ điển sang Clozapin: ngưng từ từ thuốc này trong vòng 1 tuần, sau khi ngừng được 24 giờ, bắt đầu dùng thuốc theo cách trên

#### **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:**

- Quá mẫn với clozapin.
- Tiền sử giảm bạch cầu hạt hoặc mất bạch cầu hạt do thuốc hoặc bệnh lý máu đặc trưng.
- Loạn tâm thần do rượu và nhiễm độc, ngộ độc thuốc, hôn mê.
- Bệnh gan, thận hoặc tim trầm trọng.
- Glaucom góc đóng.
- Rối loạn đường niệu do phì đại tuyến tiền liệt

#### **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:**

- Mất bạch cầu hạt, thường xuất hiện trong 18 tuần đầu tiên, có thể phục hồi sau ngưng điều trị, đôi khi đưa đến tử vong, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan.
- Hạ huyết áp tư thế (hiếm khi gây trụy mạch với ngưng hô hấp hoặc ngưng tim); huyết áp cao, biến đổi trên điện tâm đồ; nhịp tim nhanh, loạn nhịp, viêm ngoại tâm mạc và viêm cơ tim (đôi khi đưa đến tử vong)
- Táo bón, nôn, mửa, rối loạn gan, tăng transaminase và hiếm hơn là tăng cholestase.
- Rối loạn cơ vòng hay bí tiểu, cương đau dương vật.
- Khô miệng, rối loạn điều tiết mắt, tăng nhãn áp.
- Biến đổi điện não đồ (phức mũi-sóng), giảm ngưỡng gây động kinh, cơn động kinh (ít gặp), biểu hiện ngoại tháp bao gồm run, rẩy, không ngồi yên chỗ và cứng đờ người.
- Một số tác dụng khác: tăng tiết nước bọt, buồn ngủ, suy nhược, hội chứng ác tính của thuốc an thần kinh, đột tử không rõ lý do, lên cân.

*\* Thông báo ngay cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

#### **THẬN TRỌNG:**

Do thuốc có thể gây những rối loạn huyết học, cần lưu ý những điểm sau:

- Không nên dùng đồng thời Clozapin với các biện pháp có khả năng làm giảm bạch cầu (nhất là các loại thuốc an thần kinh cổ điển hoặc thuốc chống trầm cảm).
- Không dùng chung với các loại thuốc an thần kinh tác động chậm (do không có khả năng loại bỏ nhanh chóng ra khỏi cơ thể trong trường hợp bị giảm bạch cầu hạt.)
- Trước khi bắt đầu điều trị bằng Clozapin, cần đếm công thức bạch cầu để đảm bảo rằng chỉ những bệnh nhân có công thức bạch cầu bình thường mới được dùng thuốc. Sau khi bắt đầu điều trị cần đếm công thức bạch cầu mỗi tuần trong 18 tuần, sau đó ít nhất mỗi tháng 1 lần cho đến khi chấm dứt điều trị. Cần nhắc bệnh nhân phải báo ngay cho bác sĩ ở mỗi lần khám bệnh nếu có nhiễm trùng khởi phát hoặc có sốt cao.
- Trường hợp nhiễm trùng hoặc nếu bạch cầu dưới  $3500/mm^3$ , hoặc giảm đáng kể so với ban đầu, phải kiểm tra ngay việc đếm công thức bạch cầu. Nếu kết quả xác nhận số bạch cầu dưới  $3500/mm^3$  và/ hoặc lượng bạch cầu đa nhân trung tính ở trong khoảng 1500 và  $2000/mm^3$ , thì số bạch cầu và số bạch cầu đa nhân trung tính phải được kiểm tra ít nhất 2 lần 1 tuần. Nếu lượng bạch cầu xuống thấp hơn  $3000/mm^3$  và/ hoặc nếu lượng bạch cầu đa nhân trung tính dưới  $1500/mm^3$  phải ngưng điều trị ngay lập tức và ngưng vĩnh viễn.
- Mặc dù đã ngưng clozapin, nếu số bạch cầu tuyệt đối thấp hơn  $2000/mm^3$  và hoặc lượng



*[Handwritten signature]*

bạch cầu trung tính thấp hơn  $1000/\text{mm}^3$ , phải chuyển bệnh nhân đến một bệnh viện chuyên khoa.

- Trường hợp ngưng clozapin do giảm bạch cầu theo các tiêu chuẩn trên, không được dùng trở lại.

**Một số điểm khác cần thận trọng:**

- Ở một số bệnh nhân có tiền sử động kinh hoặc rối loạn tim mạch, thận hay gan, liều ban đầu phải thấp hơn và tăng liều chậm hơn.

- Trường hợp có bệnh gan không nặng, có thể điều trị được bằng clozapin nhưng cần theo dõi lâm sàng và cận lâm sàng đều đặn về chức năng gan.

- Khi dùng thuốc có thể bị hạ huyết áp tư thế, kèm theo ngất hoặc không.

- Có thể bị sốt tạm thời, thường lành tính, chủ yếu trong 3 tuần lễ đầu điều trị. Có thể kèm theo tăng hoặc giảm bạch cầu. Sốt có thể là một dấu hiệu của sự nhiễm trùng tiềm ẩn hoặc tăng bạch cầu đa nhân trung tính. Nếu bị sốt cao, có thể nghĩ đến hội chứng ác tính của thuốc an thần kinh.

- Người lớn tuổi: Dùng liều ban đầu thấp (12,5 mg, uống 1 lần trong ngày đầu) và tăng liều từng nấc 25 mg mỗi ngày.

- Thận trọng khi dùng cho người đang lái xe và vận hành máy móc vì clozapin có nguy cơ bị buồn ngủ, nhất là trong thời gian đầu điều trị.

**TƯƠNG TÁC THUỐC:**

Không dùng đồng thời với các thuốc gây giảm bạch cầu.

*Không nên phối hợp:*

- Rượu: tăng tác dụng an thần.

*Cần lưu ý khi phối hợp:*

- Thuốc hạ huyết áp: tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp tư thế.

- Các thuốc gây trầm cảm hệ thần kinh trung ương: dẫn xuất morphin (giảm đau và trị ho), đa số các thuốc kháng histamin H1, Barbiturat, benzodiazepin, clonidin và các thuốc cùng họ: tăng trầm cảm trung tâm, có thể gây hậu quả nặng, nhất là người lái xe và vận hành máy móc.

- Nên thận trọng ở bệnh nhân đang điều trị hoặc điều trị gần đây bằng benzodiazepine hoặc các thuốc tâm thần khác do tăng nguy cơ trụy có thể gây ngừng hô hấp hoặc ngừng tim trong một vài trường hợp.

- Thuốc ức chế men chuyển: tăng tác dụng hạ huyết áp và có thể gây hạ huyết áp tư thế.

- Atropin và các thuốc có tác dụng giống atropin (thuốc chống trầm cảm imipramine, đa số các thuốc kháng histamin H1, thuốc chống liệt rung kháng cholinergic, thuốc chống co thắt có tác động atropinic, disopyramide): phối hợp các tác dụng ngoại ý của nhóm atropine kiểu gây bí tiểu, táo bón, khô miệng.

- Wafarin và các thuốc liên kết mạnh với protein huyết tương: có thể làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của các thuốc khác hoặc của clozapin.

- Cimetidin: tăng nồng độ của clozapin trong huyết tương với tăng tác dụng ngoại ý.

- Phenytoin và các thuốc gây cảm ứng cytochrom P450: Giảm nồng độ clozapin trong huyết tương, có thể làm xuất hiện các triệu chứng tâm thần.

- Lithium và các thuốc an thần kinh khác: có thể làm tăng nguy cơ hội chứng ác tính của thuốc an thần kinh.

- Adrenalin và dẫn xuất: có thể gây tác dụng ngược trên huyết áp động mạch (tăng nguy cơ tụt huyết áp).

0209  
GTY  
HÁN  
ỢC  
PHA  
TP. Đ

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

\* *Lúc có thai:* Chưa có nghiên cứu đầy đủ trên người, do đó không nên dùng cho phụ nữ có thai.

\* *Lúc nuôi con bú:* Khảo sát trên súc vật cho thấy thuốc được bài tiết qua sữa mẹ, do đó không nên cho con bú trong thời gian điều trị.

**SỬ DỤNG CHO NGƯỜI THƯỜNG XUYÊN LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:**

Thận trọng khi dùng cho người đang lái xe và vận hành máy móc vì clozapin có nguy cơ bị buồn ngủ, nhất là trong thời gian đầu điều trị.

**QUÁ LIỀU:**

Nhiều trường hợp tử vong được ghi nhận khi dùng liều quá 2000 mg. Tuy nhiên cũng có trường hợp dung nạp được với liều trên 4000 mg.

\* *Triệu chứng:* tăng cường tác dụng kháng cholinergic và an thần, co giật, tăng tiết nước bọt, giãn đồng tử, rối loạn thị giác, lú lẫn, kích động, mê sảng, tăng phản xạ, hôn mê, hạ huyết áp, trụy, nhịp tim nhanh, biểu hiện trầm trọng ở tim (loạn nhịp tim, bloc nhĩ thất, ngoại tâm thu), suy hô hấp.

\* *Điều trị:* rửa ruột, sau đó dùng than hoạt tính trong 6 giờ đầu sau khi phát hiện ngộ độc. Điều trị triệu chứng trong bệnh viện chuyên khoa ít nhất 5 ngày (có thể phản ứng chậm). Theo dõi các dấu hiệu của sự sống, kiểm tra điện giải và cân bằng acid-kiềm. Không dùng adrenalin và các dẫn các dẫn xuất trong điều trị hạ huyết áp (có thể gây tác dụng ngược của adrenalin).

**KHUYẾN CÁO:**

- Không dùng thuốc quá hạn ghi trên hộp, hoặc khi có nghi ngờ về chất lượng của thuốc như : viên bị ướt, bị biến màu.
- Thông báo ngay cho Bác sĩ các tác dụng không mong muốn mà bạn gặp phải trong thời gian dùng thuốc. Nếu cần biết thêm thông tin xin hãy hỏi ý kiến của Bác sĩ Hặc Dược sĩ.
- Thuốc này chỉ dùng theo đơn của Bác sĩ.

**TRÌNH BÀY VÀ BẢO QUẢN**

- Thuốc ép trong vỉ 10 viên, hộp 10 vỉ có kèm theo tờ hướng dẫn sử dụng.
- Để thuốc nơi khô thoáng, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

**ĐỂ XA TÂM TAY TRẺ EM.**

- Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất Tiêu chuẩn áp dụng : TCCS

*Thuốc được sản xuất tại :*

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC DANAPHA**

253 - Dũng Sĩ Thanh Khê - TP Đà Nẵng

Tel : 0511.3760130

Fax : 0511.3760127

Email : [info@danapha.com](mailto:info@danapha.com)

Đn thoại tư vấn: 05113.760131

*Và được phân phối tại các chi nhánh trên toàn quốc*

Đà Nẵng, ngày tháng năm 2014

**TỔNG GIÁM ĐỐC**



**DS. Nguyễn Quang Trị, MBA**

**TUQ.CỤC TRƯỞNG  
P.TRƯỞNG PHÒNG  
Đỗ Minh Hùng**