ليبونكس®

التَّركيب

المادة الفعّالة: كلوزابين

السواغات (المواد غير الفعّالة): ستيرات الماغنيسيوم، سيليكا غروية لا مائية، بوفيدون، تلك، نشا الذرة، لاكتوز أحادي الهيدرات.

قد تختلف المعلومات في بعض الدول.

الشَّكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة بكل وحدة

25 مجم و100 مجم أقراص.

دواعي الاستعمال/الاستخدامات المحتملة

أ. الفصام المقاوم للعلاج

لا يوصف عقار ليبونكس إلا للمرضى المصابين بالفصام المقاوم للعلاج ولا يستجيبون لمضادات الذهان التَّقليدية أو لا يتحملونها وفقًا للتعريفات التَّالية:

يتم استيفاء معيار عدم الاستجابة إذا كانت محاولات العلاج السَّابقة بمضادات الذهان التقليدية، والتي تم إعطاؤها بجرعات مناسبة لمدة كافية من الوقت لم ينتج عنها تحسن سريري كافٍ.

ينطبق عدم التحمل حينما تكون الآثار الجانبيَّة العصبية شديدة وغير قابلة للعلاج (أعراض خلل النظام العصبي الحركي أو خَلل الحَرَكَةِ المُتَأخِّر) مما يجعل العلاج الفعَّال المضاد للذهان بمضادات الذهان القياسية مستحيلًا.

ب. الحد من السلوك الانتحاري المتكرر (على المدى الطويل) في المرضى الذين يعانون من الفصام والاضطراب الفصامي العاطفي

يُستخدم عقار ليبونكس للحد من السلوك الانتحاري المتكرر على المدى الطويل في المرضى الذين يعانون من فصام أو اضطراب فصامي عاطفي، والذين تم اعتبارهم معرّضين لخطر السلوك الانتحاري استنادًا إلى التَّاريخ المرضي والأعراض والعلامات السريرية الحالية لهم.

ج. الذهان المرتبط بمرض الشلل الرعاش (مرض باركنسون)

يوصف عقار ليبونكس لعلاج الذهان المرتبط بمرض الشَّلل الرعاش (مرض باركنسون) بعد فشل العلاج القياسي.

ويعرف فشل العلاج القياسي بأنه عدم التَّحكم في أعراض الذهان و/ أو حدوث تفاقم للأعراض الحركية غير المقبولة وظيفيًّا بعد اتخاذ الإجراءات التَّالية:

التَّوقف عن تناوُل مضادات الفعل الكوليني، بما في ذلك مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ومحاولة خفض جرعة مضادات الشَّلل الرعاش الدوبامينِيّة.

الجرعة/ التَّناوُل

يجب ضبط الجرعة لكل مريض على حدة، ويجب استخدام أقل جرعة فعَّالة لكل مريض. من الضَّروري معايرة الجرعة بحذر واستخدام نظام جرعات مقسَّمة؛ للحد من خطر حدوث انخفاض ضغط الدَّم والنوبات التَّشنجية والتهدئة. يمكن تقسيم إجمالي الكمية اليومية إلى جرعات غير متساوية؛ بحيث يتم تناوُل الجزء الأكبر قبل النوم.

الجرعات الموصى بها هي كالتَّالي:

أ. الفصام المقاوم للعلاج

جرعة البدء:

12.5 مجم (نصف قرص 25 مجم) مرة واحدة أو مرتان في اليوم الأول، ثم يتبعه قرص واحد أو قرصان 25 مجم في اليوم الثَّاني. إذا تم تحمل ذلك بشكل جيد، يكون من الممكن زيادة الجرعة ببطء بزيادات تبلغ 25 إلى 50 مجم/ اليوم للوصول إلى جرعة يومية تبلغ 300 مجم خلال أسبوعين إلى 3 أسابيع. وعليه، فيمكن زيادة الجرعة اليومية بشكل أكبر إذا لزم الأمر بزيادات يبلغ كل منها 50 مجم إلى 100 مجم على فترات نصف أسبوعية أو يفضل أن تكون أسبوعية.

نطاق الجرعة العلاجية:

في معظم المرضى، يبدأ ظهور التَّأثير المضاد للذهان عند جرعة يومية تبلغ 300 إلى 450 مجم، يتم إعطاؤها على جرعات مقسمة على مرتين إلى أربع مرات. يتطلب بعض المرضى جرعات يومية أقل، بينما يتطلب البعض الآخر جرعات أعلى تصل إلى 600 مجم.

الجرعة القصوى:

قد يحتاج عدد قليل من المرضى جرعات أعلى؛ للحصول على التَّأثير الأمثل للعلاج، وفي مثل هذه الحالات، تكون الجرعة القصوى المسموح بها هي 900 مجم/ اليوم، مع زيادات فردية لا تزيد عن 100 مجم في كل مرة كحد أقصى. تكون زيادة الآثار الجانبيَّة (وبالأخص نوبات التشنُّج) محتملة مع الجرعات التي تتعدى 450 مجم/ اليوم.

جرعة المداومة:

حين يتم الوصول إلى أقصى تأثير للعلاج، يمكن للكثير من المرضى الاستمرار على جرعة مداومة أقل بشكل فعَّال. لذا يُوصى بخفض الجرعة بعناية. يجب أن يستمر العلاج لمدة لا تقل عن 6 أشهر. إذا كانت الجرعة اليومية لا تتجاوز 200 مجم، فقد يكون من المناسب تناوُل الجرعة مرة واحدة يوميًّا في المساء.

إيقاف العلاج:

في حالة الإيقاف المقرر لعقار ليبونكس، يُوصى بخفض الجرعة تدريجيًّا على مدار أسبوع إلى أسبوعين. إذا كان لا بد من إيقاف تناوُل العلاج بشكل مفاجئ (على سبيل المثال: بسبب قلَّة كرَيَّاتِ الدَّم البيْضاء)، فيجب مراقبة المريض عن كثب تحسبًا لعودة حدوث الذهان وأعراض الارتداد الكوليني (على سبيل المثال: زيادة التَّعرق، والصداع، والغثيان، والقيء، والإسهال).

استئناف العلاج:

إذا مر أكثر من يومين على آخر جرعة من عقار ليبونكس، يجب استئناف العلاج بجرعة تبلغ 12.5 مجم (نصف قرص 25 مجم) مرة واحدة أو مرتين في اليوم الأول. إذا تم تحمل هذه الجرعة بشكل جيد، فيمكن أن تتم معايرة الجرعة إلى المستوى العلاجي بشكل أسرع مما هو مُوصىً به في العلاج الأوَّلي. ومع ذلك، يجب أن تتم إعادة معايرة الجرعة بحذر بالغ بالنسبة لأي مريض عانى مسبقًا من سكتة قلبية أو أزمة تنفسية مع الجرعات الأوَّلية (انظر قسم: "احتياطات أخرى")، ثم أمكن بعد ذلك معايرة الجرعة إلى الجرعة العلاجية بشكل ناجح.

الانتقال من مضادات الذهان الأخرى إلى عقار ليبونكس:

يُوصى بشكل عام بعدم الجمع بين عقار ليبونكس ومضادات الذهان الأخرى. عند بدء العلاج بعقار ليبونكس لمريض يتلقى علاجًا مضادًّا للذهان عن طريق الفم، يُوصى حينئذ بإيقاف مضادات الذهان الأخرى أولًا -إذا كان ذلك ممكنًا- بعد خفض الجرعة تدريجيًّا على مدار فترة تبلغ حوالي أسبوع واحد. عند التَّوقف التَّام عن تناوُل مضاد الذهان لمدة 24 ساعة على الأقل، يمكن حينئذ بدء العلاج بعقار ليبونكس على النحو الموصوف أعلاه.

يُوصى بأن تكون جرعات البدء منخفضة وتتم زيادة الجرعة ببطء للمرضى ممن لديهم تاريخ من الإصابة بنوبات تشنج أو اضطرابات بالأوعية الدَّموية، أو اضطرابات كلوية أو كبدية.

ومن الضَّروري تعديل الجرعة في المرضى الذين يتلقون أدوية تتداخل مع عقار ليبونكس، مثل: البِنزوديازيبينات، أو كَرْبامازِيبين، أو مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (انظر قسم: "التداخلات الدَّوائية").

ب. الحد من السلوك الانتحاري المتكرر (على المدى الطويل) في المرضى الذين يعانون من الفصام والاضطراب الفصامي العاطفي

تكون أيضًا الإرشادات التَّوجيهية للجرعة والتَّناوُل الموصوفة أعلاه والمتعلقة باستخدام عقار ليبونكس في المرضى الذين يعانون من فصام مقاوم للعلاج سارية عند استخدام عقار ليبونكس في علاج المرضى الذين يعانون من الفصام أو الاضطراب الفصامي العاطفي ممن ظهر أنهم معرضون لخطر السلوك الانتحاري المتكرر على المدى الطويل.

ج. الذهان خلال مسار مرض الشلل الرعاش (مرض باركنسون) بعد فشل العلاج القياسي.

جرعة البدء:

يجب ألا تتجاوز جرعة البدء 12.5 مجم/ يوم (نصف قرص 25 مجم)، يتم تناوُلها في المساء كجرعة مفردة. يجب أن تتم زيادات الجرعة التَّالية بزيادات يبلغ كل منها 12.5 مجم، بحد أقصى مرتين في الأسبوع؛ ليصل إلى 50 مجم كحد أقصى، مع العلم أنَّ هذه الجرعة لا يمكن الوصول إليها حتى نهاية الأسبوع الثَّاني. يفضل أن يتم تناوُل إجمالي الكمية اليومية على شكل جرعة مفردة في المساء.

جرعة المداومة:

يتراوح متوسط الجرعة الفعَّالة في العادة بين 25 و37.5 مجم/ يوم. إذا لم يتم الوصول إلى استجابة علاجية مُرضية بعد العلاج لمدة أسبوع واحد على الأقل بجرعة تبلغ 50 مجم، فمن الممكن زيادة الجرعة بحذر بزيادات يبلغ كل منها 12.5 مجم/ أسبوع.

لا يجب تجاوز الجرعة البالغة 50 مجم/ يوم إلا في بعض الحالات الاستثنائية، ولا يجب على الإطلاق تجاوز الجرعة القصوى والتي تبلغ 100 مجم/ يوم.

يجب الحد من زيادات الجرعات أو تأجيلها في حالة انخفاض ضغط الدَّم الانتصابي أو التَّهدئة الزَّائدة أو الارتباك. يجب مراقبة ضغط الدَّم خلال الأسابيع الأولى من العلاج.

عندما تختفي أعراض الذهان بشكل تام لمدة لا تقل عن أسبوعين، فقد يكون من الممكن زيادة جرعة أدوية علاج مرض الشَّلل الرعاش بناءً على الحالة الحركية. إذا أدى ذلك الإجراء إلى عودة أعراض الذهان، فمن الممكن زيادة جرعة عقار ليبونكس بزيادات يبلغ كل منها 12.5 مجم/ أسبوع؛ لتصل إلى 100 مجم/ يوم كحد أقصى، بحيث يتم تناوُلها كجرعة واحدة أو جرعتين متساويتين (انظر أعلاه).

إنهاء العلاج:

يُوصى بخفض تدريجي للجرعة بانخفاضات يبلغ كل منها 12.5 مجم على مدار فترة لا تقل عن أسبوع واحد (يفضل أن تكون أسبوعين).

يجب إيقاف العلاج على الفور إذا حدثت قلة خلايا العدلات أو ندرة خلايا المحببات كما هو موضح في القسم: "تحذيرات واحتياطات". في هذه الحالة، تُعد مراقبة النَّواحي النفسية للمريض بعناية أمرًا ضروريًا؛ إذ قد تعاود الأعراض الظهور سريعًا.

شرائح خاصَّة من المرضى

المرضى الذين يعانون من أمراض بالقلب

يجب على المرضى الذين يعانون من مرض بالقلب البدء بجرعة منخفضة (1 × 12.5 مجم في اليوم الأول). يجب ألا تزداد الجرعة إلا بشكل بطيء وبزيادات قليلة. يحظر الاستخدام في المرضى الذين يعانون من اضطرابات القلب والأوعية الدَّموية (انظر قسم: "موانع الاستعمال").

المرضى المصابون بقصور وظائف الكُلى

يجب على المرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف إلى معتدل، البدء بجرعات منخفضة (1 × 12.5 مجم في اليوم الأول). يجب ألا تزداد الجرعة إلا بشكل بطيء وبزيادات قليلة.

المرضى المصابون بقصور وظائف الكبد

يجب على المرضى الذين يعانون من قصور كبدي تناوُل عقار ليبونكس مع توخي الحذر، كما يجب مراقبة وظائف الكبد بشكل منتظم.

الأطفال والمراهقون

لا توجد دراسات متاحة لأمان وفعَّالية عقار ليبونكس في الأطفال والمراهقين.

المرضى من كبار السن

يُوصى ببدء العلاج بجرعة منخفضة بشكل خاص (12.5 مجم مرة واحدة في اليوم الأول)، وألا تتجاوز زيادات الجرعات التَّالية 25 مجم/ يوم في المرضى من كبار السن (بعمر 60 عامًا فأكثر).

موانع الاستعمال

- فرط الحساسية المعروفة أو المشتبه بها تجاه كلوزابين أو تجاه أيٍّ مكون آخر بتركيبة عقار ليبونكس.
- المرضى غير القادرين على إجراء اختبارات دم بشكل منتظم.
- تاريخ مرضي من الإصابة بقلة خلايا المحببات أو ندرة خلايا المحببات (باستثناء قلة خلايا المحببات أو ندرة خلايا المحببات النَّاجمة عن علاج كيميائي سابق).
- قصور وظائف النخاع العظمي.
- الصرع غير المنضبط.
- الذهان الناتج عن الكحوليات وأنواع الذهان السمي الأخرى، التسمم الدَّوائي، حالات الغيبوبة.
- هبوط الدَّورة الدَّموية و/أو كبت الجهاز العصبي المركزي لأي سبب.
- اضطرابات شديدة بالقلب أو الكُلى، أو التهاب عضلة القلب.
- وجود مرض ناشط بالكبد مصحوب بغثيان أو فقدان الشهية أو يرقان، أو الإصابة بمرض مترقٍّ بالكبد، أو الفشل الكبدي.
- العلوص الشللي.
- يجب عدم إعطاء عقار ليبونكس بالتزامن مع الأدوية التي من المحتمل أن تُسبب ندرة خلايا المحببات، لا يحبذ الاستخدام المتزامن مع مضادات الذهان.

تحذيرات واحتياطات

تحذيرات

الآثار الجانبية للعلاج بعقار ليبونكس التي من المحتمل أن تكون شديدة هي قلة خلايا المحببات وندرة خلايا المحببات، والتي تحدث بمعدل تكرار يقدر بـ3٪ و0.7٪ على التوالي. يمكن أن تكون ندرة خلايا المحببات مهددة للحياة.

انخفضت نسبة حدوث ندرة خلايا المحببات ومعدل الوفيات في المرضى المصابين بندرة خلايا المحببات بشكل ملحوظ منذ اعتماد مراقبة عدد خلايا الدَّم البيضاء وعدد خلايا العدلات المطلق. لذلك تكون التَّدابير الوقائية المبينة أدناه إلزامية.

لذلك لا يجب استخدام عقار ليبونكس إلا في المرضى المصابين بالفصام أو المرضى المصابين بالاضطرابات الذهانية التي تحدث خلال مسار مرض الشَّلل الرعَّاش (مرض باركنسون)، والذين لديهم نقص ملحوظ في الاستجابة أو لديهم استجابة غير كافية لمضادات الذهان الأخرى أو الذين يعانون من آثار جانبية شديدة خارج الهرمية (لا سيما خَلل الحَرَكَةِ المُتَأخِّر) مع مضادات الذهان الأخرى.

قد يُستخدم عقار ليبونكس أيضًا في مرضى الفصام والفصام العاطفي المعرضين لخطر الإصابة بالسلوك الانتحاري المتكرر على المدى الطويل، استنادًا إلى تاريخهم السريري أو الأعراض والعلامات السريرية الحالية.

يخضع استخدام عقار ليبونكس في جميع مجموعات المرضى المذكورة للشروط التَّالية:

- يجب أن تكون نتائج تعداد خلايا الدَّم البيضاء (≤3.5 × 10^9/ لتر [3500/ مللي متر مكعب]) وتعداد خلايا الدَّم التفريقي طبيعية قبل بدء العلاج.
- يجب أن يخضع المرضى لمراقبة تعداد خلايا الدَّم البيضاء بشكل منتظم، وإذا أمكن، مراقبة تعداد خلايا العدلات المطلق أثناء العلاج (أسبوعيًّا خلال الـ 18 أسبوعًا الأولى، ثم بعد ذلك شهريًّا على الأقل) ولمدة شهر واحد بعد التَّوقف التَّام عن استخدام عقار ليبونكس.

يجب تجنب العلاج بعقار ليبونكس تحت أي ظرف في المرضى ممن لديهم تاريخ من اعتلال الدَّم المحفز بالعقاقير (انظر قسم: "موانع الاستعمال").

يجب أن يتبع الأطباء الذين يصفون العقار إجراءات الأمان اللازمة بشكل تام.

يجب عند كل استشارة أن يتم تذكير أي مريض يتناول عقار ليبونكس بأهمية الاتصال بالطبيب المعالج على الفور إذا حدث أي نوع من أنواع العدوى. يجب الاهتمام بشكل خاص بالشَّكاوى من الأعراض الشَّبيهة بالأنفلونزا أو الأعراض الأخرى مثل: الحمى أو التهاب الحلق التي تُشير إلى احتمالية الإصابة بعدوى. في مثل هذه الحالات، يجب إجراء اختبار تعداد خلايا الدَّم فورًا.

احتياطات خاصَّة

أمراض الدَّم

في ظل خطورة حدوث ندرة خلايا المحببات، تُعد التَّدابير الوقائية التَّالية إلزامية:

يجب ألا يتم استخدام الأدوية المعروفة بقدرتها الكبيرة على كبت وظائف النّخاع العظمي بالتزامن مع عقار ليبونكس. يجب أيضًا تجنب الاستخدام المتزامن لعقار ليبونكس مع مضادات الذهان المخزنة؛ لأن هذه الأدوية التي قد تكون سامة للنخاع لا يتم إزالتها من الجسم إلا ببطء في الحلات الطارئة، على سبيل المثال: في حالة الإصابة بقلة خلايا المحببات.

يجب ألا يتم علاج المرضى ممن لديهم تاريخ مرضي من الإصابة باضطرابات النخاع العظمي الأولية إلا إذا كانت الفوائد تفوق المخاطر. لا بد من فحصهم بواسطة أخصائي أمراض الدَّم قبل العلاج.

يجب أن يتم الحصول على موافقة أخصائي أمراض الدَّم قبل إعطاء عقار ليبونكس للمرضى ممن لديهم انخفاض في تعداد خلايا الدَّم البيضاء النَّاجم عن قلة خلايا العَدِلات العرقي الحميد.

مراقبة تعداد خلايا الدَّم البيضاء وتعداد خلايا العدلات المطلق:

يجب إجراء اختبار تعداد خلايا الدَّم البيضاء، واختبار تعداد خلايا الدَّم التفريقي خلال 10 أيام قبل بدء العلاج بعقار ليبونكس؛ لضمان أن المرضى ممن لديهم عدد خلايا الدَّم البيضاء (≤ 3.5 × 10^9/ لتر [3500/ مللي متر مكعب])، وعدد خلايا العدلات المطلق (≤ 2.0 × 10^9/ لتر [2000/ مللي متر مكعب]) في مستواها الطبيعي هم فقط من سيتلقون عقار ليبونكس. يجب أن يخضع المرضى لمراقبة تعداد خلايا الدَّم البيضاء، وإذا أمكن، مراقبة تعداد خلايا العدلات المطلق أسبوعيًّا في أول 18 أسبوعًا، ثم على الأقل مرة واحدة في الشهر خلال العلاج ولمدة شهر واحد بعد التَّوقف التَّام عن استخدام عقار ليبونكس. عند كل استشارة، يجب أن يتم تذكير المريض بأهمية الاتصال بالطبيب المعالج على الفور مع العلامات الأولى لحمى، أو التهاب الحلق، أو الأعراض الأخرى الشبيهة بأعراض الإنفلونزا وخاصةً أعراض العدوى التي قد تُشير إلى قلة خلايا العَدِلات. في مثل هذه الحالات، يجب إجراء تعداد لخلايا الدَّم فورًا.

إيقاف العلاج لأسباب لا تتعلق بأمراض الدَّم:

يجب مراقبة عدد خلايا الدَّم البيضاء بشكل أسبوعي لمدة 6 أسابيع إضافية في المرضى الذين تناولوا عقار ليبونكس لمدة تزيد عن 18 أسبوعًا وانقطعوا عن العلاج لمدة تزيد عن 3 أيام، ولكن تقل عن 4 أسابيع. إذا لم توجد أية نتائج غير طبيعية، فقد يتم استئناف المراقبة على فواصل زمنية لا تتجاوز 4 أسابيع. إذا انقطع المريض عن تناوُل العلاج بعقار ليبونكس لمدة تبلغ 4 أسابيع أو تزيد عن ذلك، تكون المراقبة الأسبوعية لازمة في الـ18 أسبوعًا التَّالين من العلاج.

انخفاض عدد خلايا الدَّم البيضاء وعدد خلايا العدلات المطلق:

إذا انخفض عدد خلايا الدَّم البيضاء؛ ليتراوح بين 3.5 × 10^9/ لتر (3500 / مللي متر مكعب) و 3.0 × 10^9/ لتر (3000/ مللي متر مكعب) و/ أو انخفض عدد خلايا العدلات المطلق؛ ليتراوح بين 2.0 × 10^9/ لتر (2000/ مللي متر مكعب) و 1.5 × 10^9/ لتر (1500 / مللي متر مكعب)، أثناء أول 18 أسبوعًا من العلاج بعقار ليبونكس، فيجب إجراء تقييمات لاختبارات الدَّم مرتين على الأقل أسبوعيًّا. ينطبق الأمر ذاته إذا انخفضت قيم عدد خلايا الدَّم البيضاء؛ لتتراوح بين 3.0 × 10^9/ لتر (3000/ مللي متر مكعب) و2.5 × 10^9/ لتر (2500/ مللي متر مكعب) وانخفضت قيم عدد خلايا العدلات المطلق لتتراوح بين 1.5 × 10^9/ لتر (1500/ مللي متر مكعب) و1.0 × 10^9/ لتر (1000/ مللي متر مكعب)، بعد 18 أسبوعًا من العلاج بعقار ليبونكس.

بالإضافة إلى ذلك، يجب إعادة اختبار عدد خلايا الدَّم البيضاء وعدد خلايا الدَّم التفريقي إذا حدث انخفاض ملحوظ في عدد خلايا الدَّم البيضاء عن قيم بدء العلاج. يتم تعريف "الانخفاض الملحوظ" بأنه انخفاض مفرد يبلغ 3.0 × 10^9/ لتر (3000/ مللي متر مكعب) أو أكثر في عدد خلايا الدَّم البيضاء أو انخفاض تراكمي يبلغ 3.0 × 10^9/ لتر (3000/ مللي متر مكعب) أو أكثر خلال فترة ثلاثة أسابيع.

الإيقاف الفوري للعلاج بعقار ليبونكس: يُعد الإيقاف الفوري للعلاج بعقار ليبونكس أمرًا لازمًا إذا كان عدد خلايا الدَّم البيضاء أقل من 3.0 × 10^9/ لتر (3000/ مللي متر مكعب) أو كان عدد خلايا العدلات المطلق أقل من 1.5 × 10^9/ لتر (1500/ مللي متر مكعب) خلال أول 18 أسبوعًا من العلاج، أو إذا كان عدد خلايا الدَّم البيضاء أقل من 2.5 × 10^9/ لتر (2500/ مللي متر مكعب) أو كان عدد خلايا العدلات المطلق أقل من 1.0 × 10^9/ لتر (1000/ مللي متر مكعب) بعد أول 18 أسبوعًا من العلاج. بعد ذلك يجب إجراء اختبار؛ لمعرفة عدد خلايا الدَّم البيضاء وعدد خلايا الدَّم التَّفريقي يوميًّا، ويجب مراقبة المرضى عن كثب تحسبًا للأعراض الشَّبيهة بالأنفلونزا أو الأعراض الأخرى التي تُشير إلى وجود عدوى. بعد التَّوقف عن العلاج بعقار ليبونكس، يجب مواصلة تقييمات الدَّم حتى تعود إلى مستويات بدء العلاج.

إذا انخفضت أعداد خلايا الدَّم البيضاء لأقل من 2.0 × 10^9/ لتر (2000/ مللي متر مكعب) و/ أو انخفض عدد خلايا العدلات المطلق لأقل من 1.0 × 10^9/ لتر (1000/ مللي متر مكعب) على الرَّغم من التَّوقف عن العلاج بعقار ليبونكس، يجب استشارة أخصائي أمراض الدَّم من ذوي الخبرة بشأن الحاجة إلى علاج إضافي.

وإن أمكن، يجب إحالة المريض إلى وحدة أمراض دم متخصصة؛ حيث قد يُشار بالعزل الوقائي، وإعطاء عامل منبه لمستعمرات خلايا المحببات والبلاعم (GM-CSF) أو عامل منبه لمستعمرات خلايا المحببات (G-CSF). ويُوصى بالتَّوقف عن العلاج بالعامل المنبه للمستعمرات عندما يرتفع عدد خلايا العدلات المطلق مرة أخرى إلى أكثر من 1.0 × 10^9/ لتر (1000/ مللي متر مكعب).

في حالة العدوى، يجب بدء العلاج بالمضادات الحيوية فورًا نظرًا لخطر الإصابة بصَدْمَةٍ إنْتانِيَّة.

يجب تجنب إعطاء عقار ليبونكس مرة أخرى للمرضى الذين توقفوا عن تناوُل عقار ليبونكس بسبب انخفاض عدد خلايا الدَّم البيضاء (انظر أعلاه). يُوصى بالتَّأكد من نتائج تعداد خلايا الدَّم من خلال إجراء تعداد للدَّم في يومين متتابعين. ومع ذلك، لا بد من إيقاف العلاج بعقار ليبونكس بعد إجراء أول تعداد لخلايا الدَّم.

يجب أن تكون وصفات العلاج بعقار ليبونكس محددة بالحروف "CBC" (= تحليل تعداد الدَّم الكامل) من قبل الطبيب الذي يصف العقار.

يجب إيقاف العلاج بعقار ليبونكس في حالة تجاوز عدد خلايا اليُوزينيَّات 3.0 × 10^9/ لتر (3000/ مللي متر مكعب، انظر قسم: "الآثار الجانبيَّة")، يجب استئناف العلاج فقط بعد انخفاض عدد خلايا اليُوزينيَّات إلى أقل من 1.0 × 10^9/ لتر (1000/ مللي متر مكعب).

في حالة نقص الصَّفائح الدَّموية (انظر قسم: "الآثار الجانبيَّة")، يجب إيقاف العلاج بعقار ليبونكس إذا انخفض عدد الصَّفائح الدَّموية إلى أقل من 50 × 10^9/ لتر (50000/ مللي متر مكعب).

احتياطات أخرى

سمية القلب

يجب على المرضى الذين يعانون من مرض بالقلب البدء بجرعة منخفضة (1 × 12.5 مجم في اليوم الأول). يجب ألا يتم زيادة الجرعة إلا ببطء وبزيادات قليلة (انظر قسم: "الجرعة/ التَّناوُل"). يحظر الاستخدام في المرضى الذين يعانون من اضطرابات القلب والأوعية الدَّموية (انظر قسم: "موانع الاستعمال"). يجب إحالة المرضى ممن لديهم تاريخ من الإصابة بمرض بالقلب أو لديهم نتائج غير طبيعية للقلب أثناء الفحص البدني، إلى أخصائي؛ لإجراء المزيد من الفحوصات، والتي يجب أن تشمل رسم القلب الكهربائي ("انظر قسم: موانع الاستعمال"). يتلقى هؤلاء المرضى العلاج بعقار ليبونكس فقط إذا كانت الفوائد المتوقعة تفوق المخاطر المحتملة. يجب على الطبيب المعالج النَّظر في إجراء رسم قلب كهربائي قبل العلاج.

من الممكن أن يحدث انخفاض ضغط الدَّم الانتصابي، سواء كان مصحوبًا أو غير مصحوب بإغماء، أثناء العلاج بعقار ليبونكس. في حالات نادرة (حالة واحدة تقريبًا من كل 3000 مريض)، قد يكون هناك هبوط شديد وقد يكون مصحوبًا بسكتة قلبية و/أو توقف التَّنفس ومن المحتمل وجود نتائج تُؤدي إلى الوفاة. ومن المرجح أن تكون هذه الأحداث خلال مرحلة المعايرة الأولية مع زيادة الجرعة بشكل سريع. في حالات فردية، حدث ذلك حتى بعد مجرد تناوُل الجرعة الأولى. يبدو أن هذه المضاعفات تحدث بشكل أكثر تكرارًا مع الاستخدام المتزامن للبنزوديازيبينات أو الأدوية النفسية الأخرى (انظر قسم: "التَّداخلات الدَّوائية"). لذا يكون الإشراف الطبي عن كثب أمرًا ضروريًا عند بدء العلاج بعقار ليبونكس.

بالنِّسبة للمرضى ممن تم تشخيصهم باعتلال عضلة القلب أثناء العلاج بعقار ليبونكس، هناك خطورة للإصابة بقصور في الصمام المترالي. تم الإبلاغ عن الإصابة بقصور في الصمام المترالي في حالات اعتلال عضلة القلب المرتبط بالعلاج بعقار ليبونكس. كانت شدة هذه الحالات التي أصيبت بقصور في الصمام المترالي خفيفة إلى معتدلة، وتم الكشف عنها باستخدام مخطط صدى القلب ثنائي الأبعاد.

تُعد مراقبة ضغط الدَّم في المرضى ممن يعانون من مرض الشَّلل الرعاش عند الوقوف وفي وضع الاستلقاء أمرًا ضروريًّا أثناء الأسابيع الأولى من علاجهم.

قد يحدث تسارع ضربات القلب أثناء الرَّاحة، ويكون مصحوبًا باضطرابات النَّظم القلبي أو ضيق التَّنفس أو أعراض فشل القلب في حالات نادرة أثناء أول شهرين من العلاج وبشكل نادر جدًا بعد ذلك (انظر قسم: "الآثار الجانبيَّة"). إذا حدثت تلك الأعراض، وخاصةً أثناء فترة المعايرة، يجب البدء في إجراءات التَّشخيص بأسرع ما يمكن لاستبعاد الإصابة بالتهاب عضلة القلب. قد تتشابه أيضًا أعراض التهاب عضلة القلب النَّاجم عن كلوزابين مع أعراض احتشاء عضلة القلب أو الأنفلونزا. يُوجد أيضًا تقارير حول بعض حالات الوفاة بسبب احتشاء عضلة القلب. كان تقييم العلاقة السببية صعب جدًا بسبب وجود اضطرابات شديدة قائمة بالقلب.

إذا كان هناك اشتباه في الإصابة بالتهاب عضلة القلب أو اعتلال عضلة القلب، فيجب إيقاف العلاج بعقار ليبونكس فورًا ويجب إحالة المريض إلى أخصائي القلب دون تأخير.

قد تحدث أيضًا نفس العلامات والأعراض في المراحل الأخيرة من العلاج وقد تكون حينئذ مصحوبة باعتلال عضلة القلب. في مثل هذه الحالات، يُشار بإجراء المزيد من الفحوصات. وإذا أثبت التَّشخيص أن هناك التهابًا في عضلة القلب، فيجب إيقاف العلاج بعقار ليبونكس. يجب على المرضى الذين أُصيبوا بالتهاب عضلة القلب أو اعتلال عضلة القلب النَّاجم عن كلوزابين، تجنب التَّعرض لكلوزابين مرة أخرى.

تم الإبلاغ عن كثرة خلايا اليُوزينيَّات المصاحبة لالتهاب عضلة القلب في بعض الحالات (حوالي 14٪) والتهاب التأمور/ الانصباب التأموري. من غير المعروف بعد ما إذا كانت كثرة خلايا اليُوزينيَّات مؤشرًا موثوقًا يُنبئ بالإصابة بالتهاب القلب أم لا.

إطالة فترة "QT"

كما هو الحال مع جميع مضادات الذهان الأخرى، لا بد من توخي الحذر في المرضى الذين يعانون من مرض معروف بالقلب والأوعية الدَّموية أو لديهم تاريخ عائلي من إطالة فترة "QT".

كما هو الحال مع مضادات الذهان الأخرى، ينصح بتوخي الحذر عند وصف عقار ليبونكس بالتَّزامن مع أدوية معروف عنها أنها تُؤدي إلى إطالة فترة "QT".

الآثار الجانبية بالمخ والأوعية الدَّموية

لُوحظ حدوث زيادة 3 أضعاف في خطر الإصابة بأحداث دماغية وعائية في شريحة المرضى الذين يعانون من الخرف مع بعض مضادات الذهان غير النمطية. سبب زيادة هذا الخطر غير معروف. لا يمكن استبعاد الخطر المتزايد لمضادات الذهان الأخرى أو في شرائح المرضى الأخرى. يجب استعمال عقار ليبونكس بحذر في المرضى الذين توجد لديهم عوامل خطر لحدوث السكتة الدماغية.

الصرع

قد يخفض عقار ليبونكس عتبة حدوث النوبات التَّشنجية. يجب مراقبة المرضى ممن لديهم تاريخ طبي للإصابة بالصَّرع عن كثب أثناء العلاج بعقار ليبونكس منذ أن تم الإبلاغ عن النوبات التَّشنجية المرتبطة بالجرعة (انظر قسم: "التَّداخلات الدَّوائية"). في مثل هذه الحالات: يجب خفض الجرعة، وبدء العلاج المضاد للاختلاج (التشنج) إذا لزم الأمر.

في المرضى ممن لديهم تاريخ مرضي من الإصابة بنوبات تشنجية، يجب بدء العلاج بجرعة مفردة تبلغ 12.5 مجم في اليوم الأول، مع زيادة الجرعة بشكل بطيء وبزيادات قليلة (انظر قسم: "الجرعة/ التَّناوُل").

الحمّى

أثناء العلاج بعقار ليبونكس، قد يعاني المرضى من ارتفاعات عارضة في درجة الحرارة تزيد عن 38 درجة مئوية، بحيث تكون ذروة الحدوث خلال أول ثلاثة أسابيع من العلاج. وتكون هذه الحمى حميدة بشكل عام. في بعض الأحيان، قد تكون مصحوبة بزيادة أو انخفاض عدد خلايا الدَّم البيضاء. يجب تقييم المرضى المصابين بحمى بعناية؛ لاستبعاد احتمالية وجود عدوى كامنة أو حدوث ندرة خلايا المحببات. يجب أخذ المُتَلازِمَة الخَبيثَة لمُضادات الذُّهان في الاعتبار كسبب محتمل في المرضى المصابين بحمى مرتفعة. إذا تم تشخيص الإصابة بالمُتَلازِمَة الخَبيثَة لمُضادات الذُّهان، يجب إيقاف العلاج بعقار ليبونكس فورًا وبدء الإجراءات العلاجية اللازمة.

يجب تجنب عدم الحركة؛ إذ قد يُسبب عقار ليبونكس تهدئة وزيادة الوزن، وبالتَّالي يزيد من خطر حدوث الانصمام الخثاري.

التأثيرات المضادة للفعل الكوليني:

يمتلك عقار ليبونكس خصائص مضادات الفعل الكوليني، والتي قد تُؤدي إلى حدوث آثار جانبية في الجسم. وبالتالي، تكون المراقبة عن كثب مطلوبة في حالة وجود تضخم بالبروستاتا وزرق ضيِّق الزاوية. وبناءً على خصائصه المضادة للفعل الكوليني، قد يُسبب عقار ليبونكس قصورًا بدرجات متفاوتة في حركة التمعج المعوي الذي يتراوح من الإصابة بالإمساك إلى انحشار البراز، وانسداد الأمعاء والعلوص الشللي. في حالات نادرة، أدت هذه الحالات إلى الوفاة (انظر قسم: "الآثار الجانبيَّة").

يلزم توخي حذر خاص في المرضى ممن لديهم تاريخ من الإصابة بمرض بالقولون، أو تاريخ لجراحة بالجزء السفلي من البطن، ويتلقون علاجات متزامنة تعرف بأنها تُسبب الإصابة بإمساك (لا سيما الأدوية ذات خصائص مضادة للفعل الكوليني، على سبيل المثال: مضادات الذهان المختلفة، ومضادات الاكتئاب، ومضادات مرض الشلل الرعاش)؛ إذ قد تُؤدي هذه الأدوية إلى تفاقم الحالة. من الضَّروري التَّعرف على الإمساك، وعلاجه بشكل فعَّال.

يجب ملاحظة الاحتياطات الخاصَّة عند النَّظر في استخدام العقار بالتَّزامن مع البِنزوديازيبينات (أو الأدوية الأخرى مركزية المفعول؛ انظر قسم: "التَّداخلات الدَّوائية").

التغيرات الاستقلابية

كانت مضادات الذهان غير النمطية، بما في ذلك عقار ليبونكس مصحوبة بتغيُّرات استقلابية تُؤدي إلى زيادة المخاطر القلبية الوعائية/ الدماغية الوعائية. وقد تتضمن هذه التغييرات الاستقلابية فرط السكر بالدَّم وزيادة الدهون بالدَّم وزيادة وزن الجسم. وبينما قد تُسبب مضادات الذهان غير النمطية بعض التغييرات الاستقلابية، فلكل عقار ملف خطورة محدد خاص به ضمن الفئة التي ينتمي إليها.

فرط سكر الدَّم

تم الإبلاغ عن حالات إصابة بمرض السكري، وفرط سكر الدَّم الشَّديد وحُماض كيتوني أو غيبوبة فرط الأسمولية حتى في مرضى ممن ليس لديهم تاريخ مرضي سابق من الإصابة بفرط السكر بالدَّم أو مرض السُّكري. لم يتم التَّأكد من وجود علاقة سببية بين ذلك وبين العلاج بعقار ليبونكس على الرَّغم من عودة مستويات الجلوكوز إلى طبيعتها في معظم المرضى بعد التَّوقف عن العلاج بعقار ليبونكس. كان التَّعرض للعقار مرة أخرى إيجابيًّا في عدد قليل من الحالات. لم تتم دراسة تأثير عقار ليبونكس على استقلاب الجلوكوز في المرضى الذين يعانون بالفعل من مرض السُّكري. يجب مراقبة مستويات السكر بالدَّم بانتظام في المرضى المصابين بمرض السكري الذين يبدؤون العلاج بمضادات الذهان. يجب إجراء اختبار لمستويات السكر الصائم بالدَّم قبل العلاج وبانتظام أثناء العلاج في المرضى ممن توجد لديهم عوامل خطورة للإصابة بمرض السكري (على سبيل المثال: زيادة الوزن، تاريخ عائلي من الإصابة بمرض السكري) والذين يبدؤون باستعمال مضادات الذهان غير النمطية. يجب وضع احتمالية حدوث قصور في تحمل الجلوكوز في الاعتبار في المرضى الذين يتم علاجهم بعقار ليبونكس والذين يعانون من أعراض فرط السكر بالدَّم، مثل: العطش الشَّديد أو التَّبول المتكرر أو النهام أو الضعف. يجب إجراء اختبار؛ لمعرفة مستويات السكر بالدَّم في حالة الصيام في المرضى الذين يعانون من أعراض فرط السكر بالدَّم أثناء العلاج بمضادات الذهان غير النمطية. في بعض الحالات، قد يعود فرط سكر الدَّم إلى طبيعته بعد إيقاف العلاج بمضادات الذهان غير النمطية. في حالات أخرى، قد يتطلب فرط سكر الدَّم علاجًا إضافيًّا على الرَّغم من إيقاف استخدام مضادات الذهان غير النمطية. يجب النظر في التَّوقف عن تناوُل عقار ليبونكس في المرضى الذين يعانون من فرط ملحوظ بسكر الدَّم مرتبط بالعلاج.

اضطرابات الدهون بالدَّم

أُصيب المرضى الذين تم علاجهم بمضادات الذهان غير النمطية، بما في ذلك عقار ليبونكس بتغيُّرات غير مرغوبة في الوزن. يُوصى بالمراقبة السَّريرية، بما في ذلك المراقبة عند بدء العلاج والمتابعة بعد ذلك بشكل منتظم.

زيادة الوزن

عانى المرضى الذين تم علاجهم بمضادات الذهان غير النمطية، بما في ذلك عقار ليبونكس، من زيادة الوزن. لذا، يُوصى بالمراقبة السريرية للوزن.

شرائح خاصَّة من المرضى

أمراض الكبد

قد يتلقى المرضى الذين يعانون من أمراض قائمة ومستقرة بالكبد عقار ليبونكس، إلا أنه يجب مراقبة وظائف الكبد لديهم بشكل منتظم. ويجب إجراء اختبار وظائف الكبد فورًا لأي مريض يعاني من أعراض اختلال محتمل في وظائف الكبد (على سبيل المثال: الغثيان، القيء، فقدان الشَّهية) أثناء العلاج بعقار ليبونكس. إذا كان ارتفاع القيم ذا دلالة سريرية أو إذا حدثت أعراض اليرقان، فلا بد من إيقاف العلاج بعقار ليبونكس. لا يجب استئناف العلاج إلا عندما تعود نتائج اختبارات وظائف الكبد إلى طبيعتها. تكون المراقبة عن كثب ضرورية في مثل تلك الحالات.

اضطرابات الكُلى والمسالك البولية

يجب على المرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف إلى معتدل، البدء بجرعات منخفضة (1 × 12.5 مجم في اليوم الأول) (انظر قسم: "الجرعة/ التَّناوُل").

المرضى من كبار السن (≤60 عامًا)

يُوصى ببدء العلاج بجرعة منخفضة في المرضى من كبار السن (انظر قسم: "الجرعة/ التَّناوُل").

قد يحدث انخفاض ضغط الدَّم الانتصابي في المرضى الذين يتلقون العلاج بعقار ليبونكس. كانت هناك تقارير نادرة للإصابة بتسارع ضربات القلب، الذي قد يكون مستمرًا. قد يكون المرضى من كبار السن (≤60 عامًا)، خاصَّة هؤلاء الذين يعانون من قصور بوظائف القلب والأوعية الدَّموية، أكثر عرضة للإصابة بهذه الآثار من غيرهم.

قد يكون بعض المرضى من كبار السن أيضًا أكثر عرضة على وجه التَّحديد للإصابة بتأثيرات عقار ليبونكس المضادة للفعل الكوليني (على سبيل المثال: احتباس البول والإمساك).

الذهان/ الاضطرابات السلوكية في المرضى من كبار السن المصابين بالخرف.

كان خطر حدوث الوفاة مع استخدام مضادات الذهان غير النمطية أعلى من العقار المُمَوَّه في المرضى من كبار السن (≤60 عامًا) المصابين بالذهان/ الاضطرابات السلوكية المرتبط(ة) بالخرف. أظهر تحليل 17 دراسة مُضبطة بعقار مُمَوَّه خطورة حدوث الوفاة في هذه الشَّريحة من المرضى والتي كانت أعلى بمقدار 1.6 إلى 1.7 مرة من حدوثها مع العقار المُمَوَّه. كانت عوامل الخطورة لحدوث معدل وفيات أعلى مع استخدام مضادات الذُّهان هي: التَّهْدِئَة، أمراض القلب الوعائية (على سبيل المثال: اضطرابات النَّظم القلبي، الموت القلبي المفاجئ) أو مرض رئوي (على سبيل المثال: الالتهاب الرئوي، مع أو بدون ارتشاف). لم يتم اعتماد عقار ليبونكس لعلاج الذهان/ الاضطرابات السلوكية في المرضى من كبار السن (≤60 عامًا) المصابين بالخرف.

عودة الأعراض/ أعراض الانسحاب

إذا كان مطلوبًا إيقاف العلاج بعقار ليبونكس بشكل مفاجئ (على سبيل المثال: قلة خلايا الدَّم البيضاء)، فيجب عندئذ مراقبة المرضى بعناية تحسبًا لعودة ظهور أعراض الذهان والأعراض المرتبطة بارتداد الفعل الكوليني مثل: التَّعرق، والصُّداع، والغثيان، والقيء، والإسهال.

التَّداخلات الدَّوائية

تداخلات الديناميكيات الدَّوائية

يجب عدم استخدام الأدوية التي لها القدرة على كبت النخاع العظمي بالتزامن مع عقار ليبونكس. يجب عدم استخدام مضادات الذهان ممتدة المفعول المخزنة (التي لها قدرة على كبت النخاع العظمي) بالتزامن مع عقار ليبونكس؛ نظرًا لعدم القدرة على التَّخلص من هذه المواد بشكل سريع من الجسم إذا تطلب الأمر ذلك، على سبيل المثال: في حالة قلة خلايا العَدلات (انظر قسم: "احتياطات خاصَّة" تحت "تحذيرات واحتياطات").

قد يعزز عقار ليبونكس تأثير الكحوليات ومثبطات إنزيم الأكسيديز أحادي الأمين على الجهاز العصبي المركزي، وكذلك تأثيرات الأدوية المخدرة، ومضادات الهيستامين والبِنزوديازيبينات الكابتة للجهاز العصبي المركزي. تم الإبلاغ عن حدوث وفيات نتيجة لاستخدام كلوزابين بالتَّزامن مع هذه المواد (بما في ذلك ميثادون).

يُوصى بتوخي حذر خاصٍّ عند إعطاء عقار ليبونكس بالتزامن مع البِنزوديازيبينات أو الأدوية النفسية الأخرى، وكذلك في المرضى الذين كانوا يستخدمون هذه الأدوية حتى قبل أيام قليلة فقط من بدء العلاج بعقار ليبونكس. في مثل هذه الحالات، تكون هناك مخاطر متزايدة للإصابة بهبوط الدَّورة الدَّموية الذي قد يكون في حالات نادرة شديدًا، وقد يُؤدي إلى حدوث السكتة القلبية أو توقف التَّنفس. من غير الواضح ما إذا كان يمكن منع هبوط القلب أو التَّنفس عن طريق تعديل الجرعة أم لا.

قد يزيد الاستخدام المتزامن لليثيوم أو الأدوية الأخرى التي تُؤثر على الجهاز العصبي المركزي من خطورة حدوث المُتَلازِمَة الخَبيثَة لمُضادات الذُّهان.

نظرًا لاحتمالية حدوث تأثيرات إضافية، يكون توخي الحذر مطلوبًا لا سيَّما عند التناوُل المتزامن للأدوية التي لها خصائص مضادات الفعل الكوليني، أو الأدوية الخافضة لضغط الدَّم، أو المثبطة للجهاز التَّنفسي.

نظرًا لامتلاك عقار ليبونكس خصائص مضادات ألفا الأدرينيَّة، فقد يحد من تأثير نورأدرينالين القابض للأوعية الدَّموية أو الأدوية الأخرى التي تكون في الغالب ألفا أدرينيَّة، وقد تؤدي إلى عكس تأثير الأدرينالين القابض للأوعية الدَّموية.

قد يؤدي عقار ليبونكس إلى خفض عتبة حدوث النوبات التَّشنجية؛ ولذا قد يكون من الضَّروري تعديل جرعة العلاج المضاد للصَّرع. كان هناك بلاغات عن حدوث حالات نادرة من نوبات الصَّرع الشَّديدة، بما في ذلك حدوث نوبات الصَّرع للمرة الأولى وحالات منفردة من الهذيان عندما تم إعطاء عقار ليبونكس بالتَّزامن مع حمض الفالبرويك. يحتمل أن تكون هذه الآثار ناتجة عن تداخل مرتبط بالديناميكيات الدَّوائية، ولم يتم تحديد آليته.

قد يزيد عقار ليبونكس من تركيزات البلازما للمواد شديدة الارتباط بالبروتين (على سبيل المثال: وارفارين وديجوكسين) نظرًا لإزاحتها من بروتينات البلازما. إذا لزم الأمر، يجب تعديل جرعة المواد المرتبطة بالبروتين.

كما هو الحال مع مضادات الذهان الأخرى، ينصح بتوخي الحذر عند وصف عقار ليبونكس بالتَّزامن مع منتجات دوائية معروف بأنها تُؤدي إلى إطالة فترة "QTc" أو تُسبب اختلال توازن الإلكتروليتات.

التداخلات المرتبطة بالحركيات الدَّوائية

يُعد كلوزابين ركيزة للعديد من نظائر إنزيمات السَّيتُوكرُوم بي 450 (CYP 450)، خاصَّة 1A2 و3A4 و2D6. يجب أن يُؤدي ذلك إلى الحد من خطر حدوث التَّداخلات الاستقلابية النَّاجمة عن أحد التأثيرات على أيٍّ من الأشكال الفردية. ومع ذلك، يجب مراقبة مستويات كلوزابين بالبلازما عن كثب في المرضى الذين يتلقون العلاج بالتَّزامن مع الأدوية الأخرى التي لها ارتباط بأحد هذه الإنزيمات أو أكثر.

قد يُؤدي التناوُل المتزامن للمواد التي تُؤثر على النظائر الإنزيمية إلى ارتفاع أو هبوط في مستويات كلوزابين بالبلازما و/ أو المواد التي تم تناولُها بالتَّزامن.

من النَّاحية النظرية، قد يُسبب كلوزابين زيادة في مستويات مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، والفينوثيازينات ومُضادات اضْطِراب النَّظم من النوع 1c المعروف أنها ترتبط بالسيتوكروم بي 450 2D6 في البلازما. قد يكون من الضروري وصف جرعات أقل. مع ذلك، لم يتم الإبلاغ عن تداخلات دوائية ذات صلة سريريًا حتى الآن.

قد يُؤدي الجمع بين عقار ليبونكس مع المواد المعروف بأنها تُؤثر على نشاط نظائر إنزيم السيتوكروم بي 450 إلى ارتفاع أو انخفاض في مستويات كلوزابين بالبلازما.

المثبطات:

- صاحب الإعطاء المتزامن لمثبطات الإنزيم مثل سيميتيدين (مثبط السيتوكروم بي1A2 و3A4 و2D6) أو إريثروميسين (مثبط السيتوكروم بي 3A4)، أو كلاريثروميسين، أو أزيثروميسين، أو فلوفوكسامين (1A2)، أو بيرازين (1A2) أو سيبروفلوكساسين (1A2) أو وسائل منع الحمل الفموية (1A2، 3A4، 2C19) مع الجرعات المرتفعة من عقار ليبونكس ارتفاعًا في مستويات كلوزابين بالبلازما وظهور الآثار الجانبيَّة.
- كانت هناك بلاغات عن زيادة مستويات كلوزابين بالبلازما في المرضى الذين تلقوا الدَّواء بمصاحبة فلوفوكسامين (مثبطات السيتوكروم بي3A4 والسيتوكروم بي 1A2؛ زيادة بلغت ما يصل إلى 10 أضعاف) أو مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية الأخرى مثل: باروكسيتين (مثبط السيتوكروم بي1A2 و2D6)، سيرترالين (مثبط السيتوكروم بي 2C8/9 و2D6)، فلوكسيتين (مثبط السيتوكروم بي 2D6، زيادة بلغت ما يصل إلى ضعفين) أو سيتالوبرام (يحتمل أن يكون مثبطًا ضعيفًا للسيتوكروم بي 1A2 وله أقل احتمالية لإحداث التَّداخلات الدَّوائية الهامَّة سريريًا من بين جميع مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية). مع ذلك، كانت هناك بلاغات عن تداخلات دوائيَّة ذات صلة سريريًّا بعد تناوُل سيتالوبرام وكلوزابين بشكل متزامن. لُوحظت أيضًا زيادة تركيزات كلوزابين في المرضى ممن تلقوا العقار بمصاحبة فينلافاكسين.
- تُعد مضادات الفطريات من مجموعة الأزول ومثبطات إنزيم البروتياز من المثبطات/ المحفزات القوية للسيتوكروم بي 3A4. ومن المتوقع لهم أيضًا أن يتسببوا في تداخلات دوائيَّة ذات صلة سريريًّا مع كلوزابين. مع ذلك، لم يتم الإبلاغ عن أي تداخلات دوائية حتى الآن.

الركائز:

- قد يرفع الكافيين (ركيزة السيتوكروم بي 1A2) مستويات كلوزابين بالبلازما. تنخفض مستويات كلوزابين بالبلازما بنحو 50٪ بعد مرور 5 أيام من دون تناوُل الكافيين. يجب أن يبقى هذا في الاعتبار إذا كانت هناك تغيُّرات في استهلاك الشاي أو القهوة. لُوحظ وجود زيادة كبيرة في كلوزابين وإن-ديسميثيل الكلوزابين عند إعطاء علاج متزامن بسيبروفلوكساسين 2 × 250 مجم. هناك أيضًا تقارير حول التَّداخلات الدَّوائية مع نورفلوكساسين وإينوكساسين.

المحفزات:

- الأدوية التي تحفز السيتوكروم بي 450 3A4 (على سبيل المثال: كَرْبامازِيبين وريفامبيسين) قد تخفض من مستويات كلوزابين بالبلازما. أدى انسحاب الكاربامازيبين الذي تم إعطاؤه بالتزامن إلى زيادة في مستويات كلوزابين بالبلازما.
- وجد أنَّ الاستخدام المتزامن لفينيتوين يخفض مستويات كلوزابين بالبلازما، مما يُؤدي إلى الحد من فعَّالية جرعة عقار ليبونكس التي كانت فعَّالة من قبل.
- يحفز تدخين التَّبغ السيتوكروم بي 1A2. قد يُؤدي الامتناع عن تدخين التَّبغ بشكل مفاجئ في المدخنين الشَّرهين إلى ارتفاع مستويات كلوزابين بالبلازما وبالتَّالي يُؤدي إلى زيادة الآثار الجانبيَّة.
- يُعد أوميبرازول أحد محفزات السيتوكروم بي 1A2 والسيتوكروم بي 3A4 ومثبطًا للسيتوكروم بي 2C19. كانت هناك تقارير متفرقة بشأن حدوث تداخلات دوائية مع مثبطات مضخات البروتون (انخفاض تركيزات كلوزابين عند إعطائه مع أوميبرازول وبانتوبرازول أو بمصاحبة لانسوبرازول وباروكسيتين).

الحمل/ الرَّضاعة الطبيعية

الحمل

لُوحظت بعض الآثار السَّامة في الدراسات على الحيوانات (انظر قسم: "بيانات المرحلة قبل السريرية"). لا تتوفر بيانات سريرية حول استخدام العقار في السيدات الحوامل.

لا توجد دراسات مضبطة في البشر وبالتَّالي فلم يتم التَّأكد من أمان عقار ليبونكس أثناء الحمل في البشر. في حالة الحمل، يلزم إجراء تقييم دقيق ولا سيما لمخاطر العلاج بعقار ليبونكس مقابل فوائده.

قد يعود الطمث إلى طبيعته نتيجة للانتقال من مضادات الذهان الأخرى إلى عقار ليبونكس. لذا من الضَّروري استخدام وسائل منع الحمل المناسبة في السيدات ممن لديهن القدرة على الحمل.

الآثار غير الماسخة

يكون الأطفال حديثو الولادة الذين تناولت أمهاتهم الأدوية المضادة للذهان في الثلث الثالث من الحمل معرضين لخطر الإصابة بالأعراض خارج الهرمية و/أو أعراض انسحاب بعد الولادة. تم الإبلاغ عن حدوث تَمَلْمُل (الشعور بعدم راحة)، وفرط التَّوتر أو نقص التَّوتر العضلي غير العادي، والارتعاش، والنيمومة، وضيق التَّنفس واضطرابات التَّغذية. تنوعت هذه المضاعفات من حيث الشِّدة؛ فبينما كانت الأعراض تزول تلقائيًّا في بعض الحالات، استلزم الأمر في حالات أخرى إدخال الأطفال حديثي الولادة إلى وحدة الرعاية المركزة والبقاء في المستشفى لفترة ممتدة.

يجب عدم استخدام الأدوية المضادة للذهان، بما في ذلك عقار ليبونكس أثناء الحمل ما لم تكن هناك ضرورة ملحة لذلك. إذا تطلب الأمر إيقاف العلاج أثناء الحمل، فلا ينبغي فعل ذلك بشكل مفاجئ.

الرَّضاعة الطبيعية

في دراسات أُجريت على الحيوانات، تم اكتشاف عقار ليبونكس في لبن الأم. وحيث إنَّ العقار يُؤثر على الرضع، فيجب على الأمهات اللاتي يخضعن للعلاج بعقار ليبونكس تجنب الإرضاع.

التَّأثير في القدرة على القيادة واستخدام الآلات

يُضعف عقار ليبونكس من ردود فعل المريض ويُؤثر في قدرته على القيادة واستخدام الأدوات أو الآلات. لعقار ليبونكس تأثير مهدئ، وقد يخفض من عتبة حدوث النوبات التَّشنجية. لذا، يجب على المرضى الامتناع عن القيام بالأنشطة مثل القيادة أو استخدام الآلات، لا سيما خلال الأسابيع الأولى من العلاج.

الآثار الجانبية

معدلات التكرار: "شائعة جدًا" (≤$1/10$)، "شائعة" (≤$1/100$ إلى <$1/10$)، "غير شائعة" (≤$1/1000$ إلى <$1/100$)، "نادرة" (≤$1/10000$ إلى <$1/1000$)، "نادرة جدًا" (<$1/10000$)، وتتضمن الحالات الفردية.

تتمثل الآثار الجانبية الأكثر خطورة التي تنتج عن تناوُل كلوزابين في ندرة خلايا المحببات، والنوبات التَّشنجية، وأحداث القلب والأوعية الدَّموية، والحمى (انظر قسم: "تحذيرات واحتياطات"). أما الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا فهي النعاس/ التهدئة، والدوخة، وتسارع ضربات القلب، والإمساك، وفرط إفراز اللعاب.

أظهرت البيانات من الدراسات السريرية أن أعدادًا متفاوتة من المرضى الذين تم علاجهم بكلوزابين (7.1 إلى 15.6٪) أوقفوا العلاج بسبب حدوث الآثار الجانبية. كانت الآثار الجانبية الأكثر شيوعًا التي أدت إلى إيقاف العلاج: قلَّة كرَيَّاتِ الدَّم البيْضاء، والنيمومة، والدوخة (باستثناء الدوار)، والاضطرابات الذهانية.

اضطرابات الدَّم والجهاز الليمفاوي

شائعة: قلَّة كرَيَّاتِ الدَّم البيْضاء، انخفاض تعداد خلايا الدَّم البيضاء، قلة خلايا العَدِلات.

غير شائعة: ندرة خلايا المحببات.

نادرة: قلة الخلايا الليمفاوية.

نادرة جدًا: نقص الصَّفائح الدَّموية، كثرة الصفيحات الدَّموية، فقر الدَّم.

هناك خطورة من الإصابة بقلة خلايا المحببات و/ أو ندرة خلايا المحببات أثناء العلاج بعقار ليبونكس. على الرَّغم من قابلية ندرة خلايا المحببات للارتداد عمومًا عند إيقاف العلاج، فقد تُؤدي إلى تعفن الدَّم وتكون مميتة.

تحدث معظم حالات الإصابة بندرة خلايا المحببات (نحو 70٪) خلال أول 18 أسبوعًا من العلاج.

يلزم الإيقاف العاجل للعلاج بعقار ليبونكس؛ وذلك لمنع الإصابة بندرة خلايا المحببات المهددة للحياة. لذا، تكون مراقبة تعداد خلايا الدَّم البيضاء بانتظام إلزامية (انظر قسم: "احتياطات خاصَّة").

قد تحدث كثرة كرات الدَّم البيضاء و/ أو كثرة خلايا اليُوزينيَّات غير المبررة، خاصَّة أثناء الأسابيع القليلة الأولى من العلاج بعقار ليبونكس.

اضطرابات الاستقلاب والتَّغذية

شائعة إلى شائعة جدًّا: قد تكون هناك زيادة كبيرة في الوزن (4 إلى 31٪).

نادرة: حدوث خلل في القدرة على تحمل الجلوكوز ومرض السُّكري، حتى في المرضى ممن ليس لديهم تاريخ سابق من الإصابة بفرط سكر الدَّم أو مرض السكري.

نادرة جدًّا: فرط سكر الدَّم الشَّديد الذي يُؤدي في بعض الأحيان إلى حماض كيتوني أو غيبوبة ناجمة عن فرط الأسمولية، حتى في المرضى ممن ليس لديهم تاريخ مرضي سابق من الإصابة بفرط سكر الدَّم أو مرض السُّكري؛ فرط الدهون الثلاثية بالدَّم، فرط الكوليسترول بالدَّم.

الاضطرابات النفسية

شائعة: رُتَّة (عُسْرُ التَّلفُّظ).

غير شائعة: تأتأة (تأتأة لأسباب نفسية).

نادرة: التَّمَلْمُل (الشعور بعدم راحة)، هياج.

نادرة جدًا: اضطراب الوسواس القهري

اضطرابات الجهاز العصبي

شائعة جدًّا: نعاس وتَهْدِئَة (39 إلى 46٪)، دوخة (19 إلى 27٪، مع شعور بخفة الرَّأس أو بدونه).

شائعة: صداع، ارتعاش، انتفاض، تعذُّر الجلوس، الأعراض خارج الهرمية، نوبات تشنجية، الاختلاجات، انتفاضات عضلية رمعية.

نادرة: ارتباك، هذيان.

قد يُسبب عقار ليبونكس تغيُّرات في مخطط كهربية الدماغ، تتضمن ارتفاعات ذرويَّة خاطفة وموجات مُركَّبة. فهو يخفض من عتبة حدوث نوبة التَّشنج بطريقة تعتمد على الجرعة وقد يحفز حدوث الانتفاضات العضلية الرمعية أو نوبات التَّشنج المعممة. ومن المرجح أن تحدث هذه الأعراض عند زيادة الجرعة بشكل سريع وفي المرضى المصابين بالصرع القائم. في مثل هذه الحالات: يجب خفض الجرعة، وبدء العلاج المضاد للاختلاج (التشنج) إذا لزم الأمر. يجب تجنب كَرْبامازِيبين نظرًا لقدرته على كبت وظائف النخاع العظمي، وفي حالة استخدام أدوية أخرى مضادة للاختلاج، يجب الأخذ بالاعتبار احتمالية حدوث تداخل في الحركيات الدَّوائية. تم الإبلاغ عن حدوث تشنجات أدت إلى الوفاة.

تكون الأعراض خارج الهرمية أخف وأقل تكرارًا من التي تحدث عند استخدام مضادات الذهان التقليدية. لم يتم تأكيد حدوث خلل التَّوتر العضلي الحاد كأثر جانبي للعلاج بعقار ليبونكس.

تم الإبلاغ عن خَلل الحَرَكَةِ المُتَأخِّر بشكل نادر جدًا في المرضى الذين تلقوا العلاج بعقار ليبونكس والذين كانوا قد عُولجوا بمضادات الذهان الأخرى؛ لذا لا يمكن من التَّأكد من وجود علاقة سببية بينهما. المرضى الذين تطور لديهم خَللُ الحَرَكَةِ المُتَأخِّر مع استخدام مضادات الذهان الأخرى شهدوا تحسنًا مع استخدام عقار ليبونكس.

كانت هناك بلاغات غير شائعة حول الإصابة بالمتلازمة الخبيثة لمُضادات الذُّهان في المرضى الذين يتناولون عقار ليبونكس إما بمفرده أو بمصاحبة الليثيوم أو الأدوية الأخرى التي تُؤثر على الجهاز العصبي المركزي. في مثل هذه الحالات، يجب إيقاف العلاج فورًا وبدء الرعاية المركزة. الأعراض الرئيسية للمُتَلازِمَة الخَبيثَة لمُضادَّات للذُهان: قشعريرة، ارتفاع الحرارة، تغيرات ذهنية، تقلقل لا إرادي.

اضطرابات العين

شائعة: عدم وضوح الرؤية.

اضطرابات القلب

شائعة جدًا: تسارع ضربات القَلب (لا سيما في الأسابيع الأولى من العلاج بعقار ليبونكس؛ 25٪).

نادرة جدًا: السكتة القلبية.

قد تحدث تغيرات في رسم القلب الكهربائي بشكل متكرر (انخفاض مقطع "ST"، تسطيح وانعكاس موجة "T"، اضطرابات التوصيل). كانت هناك أيضًا تقارير متفرقة حول حالات اضطرابات النظم القلبي، التهاب التأمور (مع الانصباب التأموري أو بدونه)، اعتلالات بعضلة القلب والتهاب عضلة القلب (مع كثرة خلايا اليُوزينيَّات أو بدونها)، بعض هذه الحالات أدت إلى الوفاة. قد تتشابه الأعراض السريرية مع أعراض احتشاء عضلة القلب أو الأنفلونزا. لذا يجب الأخذ بالاعتبار تشخيص الإصابة بالتهاب عضلة القلب في المرضى الذين يتم علاجهم بعقار ليبونكس ممن يعانون من تسارع ضربات القلب أثناء الرَّاحة والمصحوب باضطرابات النظم القلبي، أو ضيق التَّنفس أو أعراض فشل القلب. يجب وقف العلاج إذا تم التَّحقق من التَّشخيص.

كانت هناك أيضًا تقارير نادرة جدًّا حول اعتلال عضلة القلب. يجب إيقاف العلاج بعقار ليبونكس إذا تم تشخيص الإصابة باعتلال عضلة القلب.

اضطرابات جهاز الأوعية الدَّموية

شائعة: ارتفاع ضغط الدَّم، انخفاض ضغط الدَّم الانتصابي، غشي (إغماء).

نادرة: الانصمام الخثاري، ويتضمن الحالات التي انتهت بالوفاة وحدوث حالات مصحوبة بنخر عضوي (على سبيل المثال: بالأمعاء)؛ هبوط الدَّورة الدَّموية نتيجة لانخفاض ضغط الدَّم الشديد، لا سيما مع المعايرة السريعة للجرعة، وقد ينتج عنها السكتة القلبية أو توقف التَّنفس.

يتأثر معدل حدوث وشدة انخفاض ضغط الدَّم بمعدَّل ومدى زيادات الجرعة.

اضطرابات الجهاز التَّنفسي

نادرة: رشف الطعام عند تناوُله (كنتيجة لصعوبة البلع).

نادرة جدًّا: كبت الجهاز التَّنفسي، توقف التَّنفس. تم الإبلاغ عن الالتهاب الرئوي وعدوى الجهاز التَّنفسي السفلي التي قد تنتهي بالوفاة أثناء العلاج بعقار ليبونكس.

الجهاز الهضمي

شائعة جدًّا: الإمساك (14 إلى 25٪)، فرط إفراز اللعاب (31 إلى 48٪).

شائعة: الغثيان، القيء، الإسهال، فقدان الشهية، جفاف الفَم.

نادرة: صعوبة البلع.

نادرة جدًّا: تَضخُّم الغدة النكافية، انسداد الأمعاء، العلوص الشَّللي، انحشار البراز.

اضطرابات الكبد والقنوات المرارية والبنكرياس

شائعة: ارتفاع إنزيمات الكبد.

نادرة: التهاب الكبد، واليرقان، والتهاب البنكرياس الحاد.

نادرة جدًّا: النخر الكبدي المداهم.

إذا حدث اليرقان، يجب وقف العلاج بعقار ليبونكس فورًا (انظر قسم: "احتياطات أخرى" تحت قسم: "تحذيرات واحتياطات").

اضطرابات الجلد ونسيج أسفل الجلد

نادرة جدًّا: التَّفاعلات الجلدية.

اضطرابات الكلى والمسالك البولية

شائعة: سلس البول، احتباس البول.

نادرة جدًّا: التهاب الكلية الخلالي، قصور وظائف الكلى، الفشل الكُلوي.

اضطرابات الجهاز التَّناسلي

نادرة جدًّا: القساح، عِنَّة (اضطرابات الانتصاب)، تغيرات في القذف، عسر الطمث.

اضطرابات عامة

شائعة: الإرهاق، حمى، ارتفاع درجة حرارة الجسم الحميد، اضطرابات في تنظيم التَّعرق ودرجة الحرارة.

الفحوصات

نادرة: ارتفاع فسْفُوكيناز الكْرياتين.

نادرة جدًّا: نقص الصوديوم بالدَّم.

كانت هناك تقارير نادرة جدًّا حول تسارع ضربات القَلب البطيني، والسكتة القلبية وإطالة فترة "QT" التي قد تكون مصحوبة بالتفاف النقاط (إحدى العلامات برسم القلب)، إلا أنه لا توجد علاقة سببية قاطعة بين ذلك وبين استخدام هذا الدَّواء.

الوفاة أثناء العلاج

من المعروف حدوث الوفاة المفاجئ وغير المتوقع للمرضى النفسيين الذين يتلقون علاجًا تقليديًّا مضادًّا للذهان، ولكنها تحدث أيضًا في المرضى الذين لا يتلقون أي علاج.

حدثت حالات الوفاة المفاجئة هذه مع العلاج بعقار ليبونكس، حتى في المرضى الأصغر سنًّا. قد تكون هناك صلة بالآثار الجانبية لعقار ليبونكس على القلب والأوعية الدَّموية (تغيرات رسم القلب الكهربائي، اضطرابات النظم القلبي، اعتلالات بعضلة القلب، التهاب عضلة القلب).

التفاعلات العكسية الإضافية للعقار من التقارير التلقائية التَّالية للتسويق (معدل التكرار غير معروف)

العدوى والاحتشار (عدوى الطفيليات)

تعفن الدَّم.

اضطرابات الجهاز المناعي

وذمة وعائية، التهاب الأوعية الدَّموية الكاسر لكريات الدَّم البيضاء.

اضطرابات الغدد الصماء

ورم القواتم الكاذب.

اضطرابات الجهاز العصبي

أعراض الفعل الكوليني، تغييرات في مخطط كهربية الدماغ، تَقَوُّسٌ جانِبِيٌّ (متلازمة بيزا).

اضطرابات القلب

احتشاء عضلة القلب (مع احتمالية وجود نتائج تُؤدي إلى الوفاة)، ألم في الصدر/ الذبحة الصدرية، خَفَقان، الرجفان الأذيني، قصور في الصمام المترالي المصاحب لاعتلال عضلة القلب المرتبط بالعلاج بعقار ليبونكس.

اضطرابات الأوعية الدَّموية

انخفاض ضغط الدَّم.

اضطرابات الجهاز التَّنفسي

تضيق الشُّعب الهوائية، احتقان الأنف.

اضطرابات الجهاز الهضمي

إسهال، ألم في البطن، الحموضة، عُسْرُ الهَضْم، التهاب القولون.

اضطرابات الكبد والقنوات المرارية والبنكرياس

تنكس دهني كبدي، نَخَرٌ كَبِدِيٌّ، تسمم الكبد، تليُّف الكبد، تشمُّع الكبد، تضرر الكبد المصحوب بعواقب مهددة للحياة مثل: فشل الكبد، أو زراعة الكبد وحتى الوفاة.

اضطرابات الجلد ونسيج أسفل الجلد

اضطرابات التَّصبغ.

اضطرابات الجهاز العضلي الهيكلي والأنسجة الضَّامة

ضعف العضلات، وتشنجات عضلية، وألم بالعضلات، والذئبة الحمامية الجهازية.

اضطرابات الكلى والمسالك البولية

فشل كُلوي، سَلَسُ البَول أثناء الليل.

اضطرابات الجهاز التناسلي والثدي

قذف ارتجاعي.

الجرعة الزَّائدة

تمثل الجرعة الزَّائدة الضخمة، سواء كانت بطريق الخطأ أو بقصد الانتحار، خطورة فائقة على المريض.

في الحالات التي تناولت جرعات زائدة حادة من عقار ليبونكس، سواء بقصد أو بدون قصد، والتي توافرت عنها معلومات حول ما آلت إليه، بلغت نسبة الوفيات الناتجة عن ذلك 12٪ تقريبًا حتى تاريخه. ارتبطت معظم حالات الوفيات بفشل القلب أو الالتهاب الرئوي الرشفي وحدثت عند تناوُل جرعات تتجاوز 2000 مجم. كانت هناك تقارير تُشير إلى شفاء مرضى تناولوا جرعة زائدة تتجاوز 10000 مجم. ومع ذلك، أدى تناوُل عدد قليل من المرضى البالغين لجرعات منخفضة تبلغ 400 مجم ممن لم يتعرضوا لعقار ليبونكس من قبل إلى حدوث حالات غيبوبة مهددة للحياة، وإلى وفاة حالة واحدة. بالنسبة للأطفال الصغار، أدى تناوُل 50-200 مجم إلى حدوث تهدئة قوية أو غيبوبة دون حدوث الوفاة.

العلامات والأعراض

نعاس، خمول، غيبوبة، فقد المنعكسات، ارتباك، هلاوس، هياج، هذيان، أعراض خارج الهرمية، فَرْطُ المُنْعَكَسات، تشنجات، فرط إفراز اللعاب، اتساع حدقة العين، مشاكل بالحرارة (ربما نتيجة للانخفاض الشديد في حرارة الجسم)، انخفاض ضغط الدَّم، هبوط، تسارع ضربات القلب، اضطرابات النظم القلبي (لا سيما الإحصار الأذيني البطيني والانقباضات الخارجة)، قصور في التوصيل القلبي، الالتهاب الرئوي الرشفي، ضيق التَّنفس، كبت أو فشل الجهاز التَّنفسي.

العلاج

لا يوجد ترياق معروف. يُوصى باتباع الإجراءات غير المحددة التَّالية:

غسيل المعدة الفوري والمتكرر المتبوع بإعطاء الفحم المُنشَّط خلال ست ساعات من الابتلاع. من غير المرجح أن يكون الغسيل البريتوني أو الغسيل الكلوي فعالًا.

الرعاية المركزة لوظائف القلب والتَّنفس (إجراء رسم القلب الكهربائي، والمراقبة المستمرة).

المراقبة المستمرة للإلكتروليتات والتَّوازُن الحمْضِيِّ القاعِدِيّ.

الغسيل البريتوني أو الغسيل الدَّموي في حالة قلة البول أو انقطاع البول (على الرَّغم من أنَّ ذلك لن يزيد من معدل الإزالة في ظل ارتباط العقار بالبروتين بصورة مرتفعة).

قد تستجيب بعض الأعراض للعلاج الطبي، كالتَّالي:

التأثيرات المضادة للفعل الكوليني: محاكيات الودي السمبثاوي فِيزُوسْتِيجْمِين (تعبر الحاجز الدموي الدماغي)، أو بَيرِيدُوسْتِيجمين أو نيوستيجمين.

اضطرابات النَّظم القلبي: البوتاسيوم، أو بيكربونات الصوديوم أو الديجيتال، اعتمادًا على الأعراض، ويحظر استخدام كينيدين وبروكاينامِيد).

انخفاض ضغط الدَّم: تسريب الألبومين أو فاسحات البلازما. الدوبامين والأنجيوتنسين هي الأدوية الأكثر فعَّالية من بين محفزات الدَّورة الدَّموية. موانع الاستعمال: يحظر استخدام الأدرينالين ومحاكيات الودي السمبثاوي بيتا الأخرى (قد تزيد من توسُّع الأوعية).

التشنجات: يحظر استخدام ديازيبام في الوريد أو الفينيتوين في الوريد ببطء أو الباربيتورات طويلة المفعول.

يجب مراقبة المريض لمدة لا تقل عن 5 أيام نظرًا لاحتمالية حدوث تفاعلات متأخرة.

الخصائص/ المفعول

كود التصنيف التَّشريحي العلاجي الكيميائي (ATC): N05AH02

آلية العمل/ الديناميكيات الدَّوائية

عقار ليبونكس، أحد مشتقات دايبنزوديازيبين ثلاثي الحلقات، هو دواء مضاد للذهان يختلف عن مضادات الذهان التَّقليدية من حيث خصائصه الدَّوائية وتأثيره السريري.

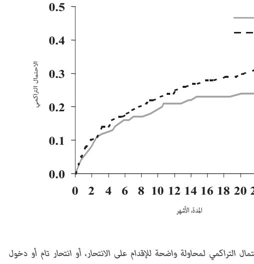
في التجارب الدَّوائية، لم يحفز كلوزابين حدوث الإغماء التخشبي (تخشب الأعضاء لفترة طويلة دون استجابة لأي محفز) أو يثبط السلوك النمطي المُحفَّز بالأمفيتامين أو الأبومُورْفين. ويكون له فقط نشاط حاصر ضعيف لمستقبلات الدوبامين D1 وD2 وD3 وD5، ولكنه يظهر فعَّالية مرتفعة تجاه مستقبلات D4، بالإضافة إلى الآثار المضادة للمستقبلات الأدرينية من النوع ألفا، والمضادة للكولين، والمضادة للهستامين، والمثبطة لتفاعلات الاستيقاظ/الانتباه. وهو يمتلك أيضًا خصائص مضادة للسيروتونين.

الفعَّالية السريرية

سريريًا، يُؤدي عقار ليبونكس إلى حدوث تهدئة سريعة وملحوظة، وله تأثير قوي مضاد للذهان، لا سيما في المرضى ممن لديهم مقاومة للعلاج بالأدوية الأخرى. في مثل هذه الحالات، فإنه يُحدث تحسنًا في أعراض الفصام الإيجابية (المنتجة) والسلبية. لُوحظ وجود تحسن ذي دلالة سريرية في ثلث المرضى تقريبًا خلال الأسابيع الستة الأولى من العلاج وفي حوالي 60٪ من المرضى الذين استمر علاجهم لمدة بلغت 12 شهرًا. بالإضافة إلى ذلك، فقد تم وصف تحسنًا في بعض أشكال الخلل الإدراكي.

في دراسة استمرت لمدة عامين قارنت مباشرة بين عقار ليبونكس ومضادات الذهان غير النمطية الأخرى، أظهرت أنَّ عقار ليبونكس يحد من خطورة السلوك الانتحاري بشكل ملحوظ في المرضى المصابين بالفُصَام أو الاضطراب الفصامي العاطفي. لا توجد دراسات سواء على التَّأثير الحاد للعلاج قصير الأمد على السلوك الانتحاري أو التأثير المضاد للسلوك الانتحاري في المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية أخرى؛ لذا لا ينصح باستخدام عقار ليبونكس في هذه الحالات. يجب ألا يُستخدم عقار ليبونكس في المرضى الذين يعانون من اكتئاب مصحوب بأعراض ذُهانية.

في هذه الدراسة، تم توزيع 980 مريضًا بشكل عشوائي على العلاج إما بعقار ليبونكس أو بعقار الضبط الفعَّال؛ حيث عانى 62٪ من المرضى من الفُصَام، بينما عانى 38٪ من الاضطراب الفصامي العاطفي. ولأسباب إحصائية، تم تقييم نوعين من أحداث الانتحار (أحداث النوع الأول والنوع الثاني). بعد سنتين كان الاحتمال التراكمي للنوع الأول (أي: محاولة واضحة للإقدام على الانتحار، أو انتحار تام أو دخول المستشفى لمنع الانتحار) في المرضى ممن تم علاجهم بعقار ليبونكس (24٪) أقل من المرضى ممن تم علاجهم بمضادات الذهان غير النمطية الأخرى (بنسبة 32٪):



شكل: تقدير كابلان-ماير للاحتمال التراكمي لمحاولة واضحة للإقدام على الانتحار، أو انتحار تام أو دخول المستشفى لمنع الانتحار (أحداث النوع الأول).

كان معدل حدوث أحداث النوع 2 (سلوك انتحاري خلاف أحداث النوع الأول، تم تقييمها بدرجات متنوعة) 28٪ مع العلاج بكلوزابين و37٪ مع العلاج بمضادات الذهان غير النمطية الأخرى. تم الإبلاغ عن خمس حالات انتحار ناجحة في المرضى ممن تم علاجهم بكلوزابين وثلاث حالات في المرضى ممن تم إعطاؤهم عقار الضبط الفعَّال، ولم يكن هذا الاختلاف ذا دلالة من الناحية الإحصائية.

علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات الوبائية أن معدل حدوث الانتحار ومحاولات الانتحار في المرضى ممن تم علاجهم بعقار ليبونكس أقل بحوالي سبع مرات من مرضى الفصام ممن لم يتلقوا العلاج بعقار ليبونكس.

تُعد التفاعلات خارج الهرمية الشَّديدة مثل: خلل التَّوتر العضلي الحاد أو البَارْكِنْسُونيَّة الكاملة غير معروفة مع عقار ليبونكس، بينما تُعد الآثار الجانبية الشبيهة بمرض الشلل الرعَّاش وتعذُّر الجلوس نادرة. على عكس مضادات الذهان التقليدية، يُسبب عقار ليبونكس زيادة طفيفة أو زيادة لا تكاد تذكر في مستويات هرمون البرولاكتين، وبالتَّالي يجعل الآثار الجانبية مثل التثدِّي (لدى الرجال)، وانقطاع الطمث، وإفراز اللبن، والعِنَّة (اضطرابات الانتصاب) أقل حدوثًا.

الحركيات الدَّوائية

الامتصاص

يتراوح امتصاص عقار ليبونكس الذي يتم تناوُله عن طريق الفم من 90٪ إلى 95٪، ولا يتأثر معدل الامتصاص أو مداه بالطعام. المادة الفعَّالة لعقار ليبونكس هي كلوزابين، وتخضع المادة الفعَّالة لاستقلاب المرور الأول المعتدل، وتتراوح الإتاحة الحيوية المطلقة من 50٪ إلى 60٪. كان متوسط وصول مستويات العقار بالدَّم إلى ذروتها 2.1 ساعة (يتراوح النطاق من 0.4 إلى 4.2 ساعات) في حالة الاستقرار مع إعطاء العقار مرتين يوميًّا.

اتضح أن زيادات الجرعات من 37.5 مجم إلى 75 مجم و150 مجم التي يتم تناولُها مرتين يوميًّا تُؤدي خلال حالة الاستقرار إلى زيادات متناسبة مع الجرعة بشكل خطي في المساحة أسفل المنحنى الزمني للتركيز في البلازما، وفي المستويات الدنيا والقصوى للتركيزات بالدَّم.

التوزيع/ الاستقلاب

يبلغ حجم التَّوزيع 1.6 لتر/كجم.

يرتبط كلوزابين بنحو 95٪ ببروتينات البلازما.

يتم استقلاب كلوزابين بالكامل تقريبًا قبل التَّخلص منه عن طريق إنزيمات السَّيتُوكرُوم بي "CYP1A2" و"CYP3A4" وإلى حد ما عن طريق "CYP2C19" و"CYP2D6".

تتضمن نواتج استقلابه الرئيسية: ديسميثيل الكلوزابين وهو المستقلب الوحيد النشط دوائيًّا. يشبه مفعوله الدَّوائي مفعول كلوزابين، غير أنه أضعف بشكل ملحوظ وأقصر من حيث المدة.

الإزالة

تُعد إزالة كلوزابين من الجسم ثنائية الطور، ويبلغ متوسط العمر النصفي النهائي 12 ساعة (6 إلى 26 ساعة).

بلغ متوسط العمر النصفي النهائي 7.9 ساعات بعد تناوُل جرعات مفردة بلغت 75 مجم، وزاد هذا العمر إلى 14.2 ساعة عند الوصول إلى حالات استقرار من خلال تناوُل جرعات يومية بحجم 75 مجم لمدة لا تقل عن 7 أيام.

لم تكتشف سوى كميات ضئيلة من العقار الذي لم يتغير في البول والبراز. تم التخلص من 50٪ تقريبًا من الجرعة التي تم تناولُها على هيئة مستقلبات في البول و30٪ في البراز.

الحركيات الدَّوائية في شرائح خاصَّة من المرضى

على الرَّغم من أنه لا تتوفر دراسات للحركيات الدَّوائية، تُشير بيانات التَّحوُّل الحيوي والإزالة الخاصة بعقار ليبونكس إلى ضرورة توخي حذر خاصٍّ بالنِّسبة للمرضى المصابين بمرض بالكبد أو المرارة أو الكلى. يُحظر استخدام عقار ليبونكس في الحالات الشَّديدة لهذه الأمراض نظرًا لخطر حدوث تراكم.

بيانات المرحلة قبل السريرية

الطفرات الجينية

لم تقدم الاختبارات داخل المُختَبَر وفي الجسم الحي أي دليل على أن كلوزابين يمتلك القدرة على إحداث طفرات جينية ذات صلة في البشر.

السرطنة

بعد إعطاء الجرعة القصوى التي يمكن تحملها (35 مجم/ كجم/يوم) في الجرذان، لم يُظهر كلوزابين أي قدرة على السرطنة لم يكن هناك أي دليل أيضًا على وجود نمو للأورام في الفئران.

السمية التَّناسلية

أظهرت الدراسات على الخصوبة والمراحل الأولى من النمو الجنيني في الجرذان وجود آثار على تلقيح ونمو الجنين تبدأ عند تناوُل جرعات تبلغ 40 مجم/ كجم. كان التَّعرض للعقار في الجرذان أكبر بنحو 6 مرات من معدل التَّعرض في البشر ممن تم إعطاؤهم جرعة 0.74 مجم/ كجم. تم الإبلاغ عن حالات إجهاض في 5 أرانب تم إعطاؤهم جرعة 20 مجم/ كجم، وتم الإبلاغ عن آثار بمرحلة ما بعد الولادة، إلا أنه لا تعرف أهميتها بما يكفي لتقييم المخاطر على البشر.

الرضاعة الطبيعيَّة/ النمو في مرحلة ما بعد الولادة: عندما تم إعطاء إناث الجرذان جرعات أعلى من 40 مجم/ كجم أثناء المرحلة الأخيرة من الحمل وأثناء الرضاعة، انخفضت معدلات البقاء على قيد الحياة في الجرذان الرضيعة كما كانت الجرذان الصغيرة مفرطة النَّشاط. ومع ذلك، لم يكن هناك تأثير مستمر على نمو المواليد بعد الفطام ولم تكن لهذه الملاحظات علاقة واضحة في البشر.

معلومات أخرى

عمر التَّخزين

لا يُستخدم بعد انتهاء تاريخ الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.

احتياطات خاصة للتَّخزين

لا يُخزَّن في درجة حرارة تتعدى 30 درجة مئوية.

تحفظ بعيدا عن متناول وبصر الأطفال

أحجام العبوات

تكون أحجام العبوات محددة بحسب الدولة.

جهة التَّصنيع

انظر العبوة المطوية.

تمت آخر مراجعة للمعلومات في: أبريل2018

® = علامة تجارية مسجلة

منتجات بي جي بي المانيا

نيهوفستراس 23

سي أتش-6341 بالر

هذا منتج دوائي

- الدَّواء منتج يُؤثر على صحتك وتناوُله على نحو مخالف للتعليمات يُعرضك للخطر.
- اتبع الوصفة الطبية بدقة وطريقة الاستخدام وتعليمات الصيدلي الذي باعك الدَّواء.
- الطبيب والصيدلي هما خبيران في الأدوية وفوائدها ومخاطرها.
- لا توقف من تلقاء نفسك فترة العلاج التي تم وصفها لك.
- لا تكرر نفس الوصفة الطبية دون استشارة طبيبك.

تُحفَظ جميع الأدوية بعيدًا عن مُتناوَل الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب

اتحاد الصيادلة العرب

Mylan

1815053 R02 (1433)

Leponex®

Composition
Active substance: Clozapine
Excipients: magnesium stearate; silica, colloidal anhydrous; povidone, talc; maize starch; lactose monohydrate.
Information might differ in some countries.

Pharmaceutical form and quantity of active substance per unit
25 mg and 100 mg tablets.

Indications/Potential uses
A. Treatment-resistant schizophrenia
Leponex is indicated only in treatment-resistant schizophrenic patients unresponsive to or intolerant of classic antipsychotics according to the following definitions:
The criterion of *non-response* is met if previous treatment attempts with conventional antipsychotics, given at appropriate dosage for a sufficient period of time, have not resulted in adequate clinical improvement.
Intolerability applies when severe, untreatable neurological adverse effects (extrapyramidal symptoms or tardive dyskinesia) occur and make effective antipsychotic therapy with standard antipsychotic agents impossible.

B. (Long-term) reduction of recurrent suicidal behaviour in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder
Leponex is indicated for long-term reduction of the risk of recurrent suicidal behaviour in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who are judged to be at risk based on their clinical history and current clinical picture.

C. Psychosis in the course of Parkinson's disease
Leponex is indicated for psychosis in the course of Parkinson's disease after failure of standard treatment.
Failure of standard treatment is defined as lack of control of psychotic symptoms and/or the occurrence of functionally unacceptable exacerbation of motor symptoms, after the following measures have been taken:
Discontinuation of anticholinergic medication, including tricyclic antidepressants; attempt to reduce the dose of dopaminergic antiparkinsonian drugs.

Dosage/Administration
The dosage must be adjusted individually. For each patient, the lowest effective dose should be used. Careful dose titration and a divided dosage regimen are necessary in order to minimise the risk of hypotension, seizures and sedation. The total daily amount may be divided into unequal doses, the largest of which should be taken at bedtime.

The following dosages are recommended:
A. Treatment-resistant schizophrenia
Starting dose:
12.5 mg (half a 25 mg tablet) once or twice on the first day, followed by one or two 25 mg tablets on the second day. If well tolerated, the dose may then be increased in increments of 25 to 50 mg/day in order to achieve a daily dose of 300 mg within 2 to 3 weeks. Thereafter, if required, the daily dose may be further increased in increments of 50 to 100 mg at half-weekly or, preferably, weekly intervals.

Therapeutic dose range:
In most patients, the onset of anti-psychotic effect occurs at a daily dosage of 300 to 450 mg, given in two to four divided doses. Some patients require lower daily doses, however others require up to 600 mg.

Maximum dose:
To obtain optimum therapeutic effect, a few patients may require higher doses; in such cases, the maximum permissible dose is 900 mg/day, with maximum individual increments of 100 mg. Increased adverse effects (in particular seizures) are possible at doses exceeding 450 mg/day.

Maintenance dose:
Once the maximum therapeutic effect has been attained, many patients can be effectively maintained on a lower dose. Careful dose reduction is therefore recommended. Treatment should be maintained for at least 6 months. If the daily dose does not exceed 200 mg, once-daily administration in the evening may be appropriate.

Discontinuation of therapy:
In the event of planned discontinuation of Leponex, it is recommended that the dose be reduced gradually over a period of 1 to 2 weeks. If abrupt discontinuation is necessary (e.g. because of leukopenia), the patient should be closely monitored for recurrence of psychosis and symptoms of cholinergic rebound (e.g. increased sweating, headache, nausea, vomiting and diarrhoea).

Resumption of therapy:
If more than two days have elapsed since the last dose of Leponex was taken, treatment should be resumed with 12.5 mg (half a 25 mg tablet) once or twice on the first day. If this dose is well tolerated, titration to the therapeutic level can then proceed more quickly than is recommended for initial treatment. However, re-titration should be carried out with extreme caution in any patient who has previously experienced respiratory or cardiac arrest with initial dosing (see "Other precautions"), but was then able to be successfully titrated to a therapeutic dose.

Switching from another antipsychotic to Leponex:
It is generally recommended that Leponex should not be combined with other antipsychotic agents. When Leponex therapy is to be initiated in a patient undergoing oral antipsychotic therapy, it is recommended that – if possible – the other antipsychotic agent should first be discontinued by tapering the dosage downwards over a period of about one week. Once the antipsychotic agent has been completely discontinued for at least 24 hours, Leponex treatment can be started as described above.
A lower starting dose and slower dose increases are recommended for patients with a history of seizures or with cardiovascular, renal or hepatic disorders.
Dose adjustment is necessary in patients receiving drugs that interact with Leponex, such as benzodiazepines, carbamazepine or selective serotonin reuptake inhibitors (see "Interactions").

B. (Long-term) reduction of recurrent suicidal behaviour in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder
The dosage and administration guidelines described above for the use of Leponex in patients with treatment-resistant schizophrenia are also valid when Leponex is used in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who show evidence of a long-term risk of recurrent suicidal behaviour.

C. Psychosis over the course of Parkinson's disease after failure of standard treatment
Starting dose:
The starting dose must not exceed 12.5 mg/day (half a 25 mg tablet), taken as a single evening dose. Subsequent dose increases must be by 12.5 mg increments, with no more than two increments a week up to a maximum of 50 mg, a dose that must not be reached until the end of the second week. The total daily amount should preferably be given as a single evening dose.

Maintenance dose:
The mean effective dose is usually between 25 and 37.5 mg/day. If treatment for at least one week at a dose of 50 mg/day fails to provide a satisfactory therapeutic response, the dosage may be cautiously increased by increments of 12.5 mg/week.
A dose of 50 mg/day should only be exceeded in exceptional cases and the maximum dose of 100 mg/day must never be exceeded.
Dose increases should be limited or deferred if orthostatic hypotension, excessive sedation or confusion occurs. Blood pressure should be monitored during the first weeks of treatment.
When there has been complete remission of psychotic symptoms for at least 2 weeks, an increase in antiparkinsonian medication is possible if indicated on the basis of motor status. If this approach results in the recurrence of psychotic symptoms, the Leponex dose may be increased by increments of 12.5 mg/week up to a maximum of 100 mg/day, taken as a single dose or in two divided doses (see above).

Ending therapy:
Gradual dose reduction by 12.5 mg steps over a period of at least one week (preferably two) is recommended.
Treatment must be discontinued immediately in the event of neutropenia or agranulocytosis, as described in the "Warnings and precautions" section. In this situation, close psychiatric monitoring of the patient is essential since symptoms may recur quickly.

Special populations
Patients with heart disease
Patients with heart disease should be started on a low dose (1x 12.5 mg on the first day). The dose increase should only be slow and in small increments. Use in patients with severe cardiovascular disorders is contraindicated (see "Contraindications").

Patients with renal impairment
Patients with mild to moderate renal impairment should be started on a low dose (1x 12.5 mg on the first day). The dose increase should only be slow and in small increments.

Patients with hepatic impairment
Patients with hepatic impairment should only be administered Leponex with care and the liver function should be monitored regularly.

Children and adolescents
There are no studies available for children and adolescents on the safety and efficacy of Leponex.

Elderly patients
Treatment is recommended at a particularly low dose (12.5 mg given once on the first day), with subsequent dose increments restricted to 25 mg/day for elderly patients (≥ 60 years old).

Contraindications
- Known or suspected hypersensitivity to clozapine or any other component of the Leponex formulation
- Patients unable to undergo regular blood tests;
- History of granulocytopenia or agranulocytosis (with the exception of granulocytopenia or agranulocytosis from previous chemotherapy);
- Impaired bone marrow function;
- Uncontrolled epilepsy;
- Alcoholic and other toxic psychoses, drug intoxication, comatose conditions;
- Circulatory collapse and/or central nervous system (CNS) depression of any cause;
- Severe renal or cardiac disorders, myocarditis;
- Acute liver disease associated with nausea, loss of appetite or jaundice; progressive liver disease; hepatic failure;
- Paralytic ileus;
- Leponex treatment must not be given concomitantly with drugs that can potentially cause agranulocytosis; concomitant use of depot antipsychotics is discouraged.

Warnings and precautions
Warnings
Potentially severe adverse effects of Leponex therapy are granulocytopenia and agranulocytosis, which occur with an estimated frequency of 3% and 0.7%, respectively. Agranulocytosis can be life-threatening.
The incidence of agranulocytosis and the fatality rate in those developing agranulocytosis have decreased markedly since the institution of white blood cell (WBC) and absolute neutrophil count (ANC) monitoring. The precautionary measures stated below are therefore mandatory.
Leponex must therefore only be used in schizophrenic patients or patients with psychotic disorders occurring during the course of Parkinson's disease, in whom there is a demonstrated lack of response or inadequate response to other antipsychotic agents or who experience severe extrapyramidal side effects (in particular tardive dyskinesia) with other antipsychotic agents.
Leponex may also be used in schizophrenic and schizoaffective patients who are at long-term risk of recurrent suicidal behaviour, based on their clinical history or current clinical picture.

Use of Leponex in all of the patient groups specified is subject to the following conditions:
- there must be normal WBC (≥3.5 × 10⁹/litre [3,500/mm³]) and differential blood counts prior to the start of treatment and
- Patients must undergo regular monitoring of WBC counts and, if possible, ANC throughout therapy (weekly for the first 18 weeks, then at least monthly) and for one month after complete discontinuation of Leponex.

Patients with a history of drug-induced blood dyscrasia should on no account be treated with Leponex (see "Contraindications").
Prescribing physicians must comply fully with the required safety measures.
At each consultation, a patient receiving Leponex should be reminded to contact the treating physician immediately if any kind of infection begins to develop. Particular attention should be paid to flu-like complaints or other symptoms such as fever or sore throat that indicate a possible infection. In such cases, a blood cell count must be performed immediately.

Special precautions
Haematology
In view of the risk of agranulocytosis, the following precautionary measures are mandatory:
Drugs known to have a substantial potential to suppress bone marrow function must not be used concomitantly with Leponex. Concomitant use of Leponex with depot antipsychotics must also be avoided because these potentially myelotoxic agents are only slowly eliminated from the body in emergency situations, e.g. in the event of granulocytopenia.
Patients with a history of primary bone marrow disorders should only be given Leponex if the benefit outweighs the risk. They should be examined by a haematologist prior to therapy.
The agreement of a haematologist must be obtained before giving Leponex to patients with a low WBC count caused by benign ethnic neutropenia.

WBC count and ANC monitoring:
WBC and differential blood counts must be performed within 10 days prior to initiating Leponex therapy in order to ensure that only patients with normal WBC counts (≥3.5 × 10⁹/litre [3,500/mm³]) and ANC (≥2.0 × 10⁹/litre [2,000/mm³]) will receive Leponex. The WBC count and, if possible, ANC must then be monitored weekly for the first 18 weeks and thereafter at least once a month throughout treatment and for one month following complete discontinuation of Leponex. At each consultation, the patient must be reminded of the importance of contacting the treating physician immediately at the first sign of fever, sore throat or other flu-like symptoms and especially of an infection, which may be indicative of neutropenia. In such cases, a differential blood count must be performed immediately.

Discontinuation of therapy for non-haematological reasons:
Patients who have been on Leponex for longer than 18 weeks and have had their treatment interrupted for more than 3 days but less than 4 weeks should have their WBC count monitored weekly for an additional 6 weeks. Provided no abnormalities are found, monitoring at intervals not exceeding 4 weeks may be resumed. If Leponex therapy has been interrupted for 4 weeks or longer, weekly monitoring is required for the next 18 weeks of therapy.

Low WBC count and ANC:
If, during the first 18 weeks of Leponex therapy, the WBC count falls to between 3.5 × 10⁹/litre (3,500/mm³) and 3.0 × 10⁹/litre (3,000/mm³) and/or the ANC falls to between 2.0 × 10⁹/litre (2,000/mm³) and 1.5 × 10⁹/litre (1,500/mm³), haematological evaluations must be performed at least twice weekly. The same applies if, after 18 weeks of therapy, the values fall to between 3.0 × 10⁹/litre (3,000/mm³) and 2.5 × 10⁹/litre (2,500/mm3) for WBC count and to between 1.5 × 10⁹/litre (1,500/mm³) and 1.0 × 10⁹/litre (1,000/mm³) for ANC.
In addition, a repeat WBC count and a differential blood count must be performed if the WBC count is found to be significantly lower than at baseline. "Significantly lower" is defined as a one-time fall of 3.0 × 10⁹/litre (3,000/mm³) or more in the WBC count or a cumulative fall of 3.0 × 10⁹/litre (3,000/mm³) or more within a period of three weeks.

Immediate discontinuation of Leponex treatment: Immediate discontinuation of Leponex treatment is mandatory if the WBC count is less than 3.0 × 10⁹/litre (3,000/mm³) or the ANC less than 1.5 × 10⁹/litre (1,500/mm³) during the first 18 weeks of therapy or if the WBC count is less than 2.5 × 10⁹/litre (2,500/mm³) or the ANC less than 1.0 × 10⁹/litre (1,000/mm³) after the first 18 weeks of treatment. WBC counts and differential blood counts must then be performed daily and the patient closely monitored for flu-like symptoms or other symptoms suggestive of infection. Following discontinuation of Leponex, haematological evaluation must be continued until there is a return to baseline levels.
If the WBC count falls below 2.0 × 10⁹/litre (2,000/mm³) and/or ANC below 1.0 × 10⁹/litre (1,000/mm_3) despite Leponex discontinuation, an experienced haematologist should be consulted regarding further management.
If possible, the patient should be admitted to a specialist haematology unit, where protective isolation and administration of GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) or G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) may be indicated. It is recommended that treatment with colony-stimulating factor be stopped once the ANC has again risen above 1.0 × 10⁹/litre (1,000/mm³).
In the event of infection, antibiotic therapy must be initiated immediately due to the risk of septic shock.
Patients in whom Leponex has been discontinued due to white blood cell deficiencies (see above) must not be re-exposed to Leponex. It is recommended that the results of blood counts be confirmed by performing counts on two consecutive days. However, Leponex should be discontinued after the first blood count.
Leponex prescriptions must be marked "CBC" (= complete blood count) by the prescribing physician.
Leponex must be discontinued in the event of an eosinophil count exceeding 3.0 × 10⁹/litre (3,000/mm³; see "Adverse effects"); therapy should only be restarted after the eosinophil count has fallen below 1.0 × 10⁹/litre (1,000/mm³).
In the event of thrombocytopenia (see "Adverse effects"), Leponex should be discontinued if the platelet count falls below 50 × 10⁹/litre (50,000/mm³).

Other precautions
Cardiotoxicity
Patients with heart disease should be started on a low dose (1 x 12.5 mg on the first day). The dose increase should only be increased slowly and in small increments (see "Dosage/Administration"). Use in patients with severe cardiovascular disorders is contraindicated (see "Contraindications"). Patients with a history of heart disease or abnormal cardiac findings on physical examination should be referred to a specialist for further investigation, which should include an ECG (see "Contraindications"). Such patients should only receive Leponex if the expected benefits clearly outweigh the risks. The treating physician should consider performing a pre-treatment ECG.
Orthostatic hypotension, with or without syncope, may occur during Leponex therapy. In rare cases (approx. one in 3,000 patients), collapse may be profound and may be accompanied by cardiac and/or respiratory arrest and possible fatal outcome. Such events are most likely during the initial titration phase in association with rapid dose escalation. In isolated cases, they have even occurred after the first dose. Such complications seem to occur more frequently with concomitant use of benzodiazepines or other psychotropic agents (see "Interactions"). Close medical supervision is therefore necessary at the start of Leponex therapy.
In patients diagnosed with cardiomyopathy while on Leponex treatment, there is the risk of developing mitral valve incompetence. Mitral valve incompetence has been reported in cases of cardiomyopathy related to Leponex treatment. These cases of mitral valve incompetence were mild or moderate in severity, detected on two-dimensional echocardiography (2D-Echo).
Monitoring of standing and supine blood pressure is necessary during the first weeks of treatment in patients with Parkinson's disease.
Resting tachycardia, accompanied by arrhythmia, dyspnoea or symptoms of heart failure, may occur in rare cases during the first two months of treatment and very rarely thereafter (see "Adverse effects"). If these symptoms occur, particularly during the titration period, diagnostic measures should be initiated as quickly as possible to rule out myocarditis. The symptoms of clozapine-induced myocarditis may also resemble those of myocardial infarction or influenza. There have also been reports of fatal cases of myocardial infarction. The assessment of causality was very difficult due to severe pre-existing cardiac disorders.
If myocarditis or cardiomyopathy is suspected, Leponex must be discontinued immediately and the patient referred to a cardiologist without delay.
The same signs and symptoms may also occur in the later stages of therapy and may then be associated with cardiomyopathy. In such cases, further investigation is indicated. If the diagnosis of cardiomyopathy is confirmed, Leponex must be discontinued. Patients who have had clozapine-induced myocarditis or cardiomyopathy should not be re-exposed to clozapine.
Eosinophilia has been reported in some cases associated with myocarditis (approximately 14%) and pericarditis/pericardial effusion. It is not known, however, whether eosinophilia is a reliable predictor of carditis.

QT prolongation
As with other antipsychotic agents, caution is advised in patients with known cardiovascular disease or a family history of QT prolongation.
As with other antipsychotic agents, caution is advised when prescribing Leponex in conjunction with drugs known to increase the QTc interval.

Cerebrovascular events
An approximately 3-fold increase in the risk of cerebrovascular events has been seen in the dementia population with some atypical antipsychotic agents. The reason for this increased risk is not known. An increased risk cannot be ruled out for other antipsychotic agents or for other patient populations. Leponex should therefore be used with particular caution in patients with risk factors for stroke.

Epilepsy
Leponex may lower the seizure threshold. Patients with a history of epilepsy must be closely monitored during Leponex therapy since dose-related seizures have been reported (see "Interactions"). In such cases, the dose should be reduced and, if necessary, anticonvulsant therapy initiated.
In patients with a history of seizures, treatment should be started with a single dose of 12.5 mg on the first day and the dose increase should be slow and in small increments (see "Dosage/Administration").

Fever
During Leponex therapy, patients may experience transient temperature elevations above 38°C, with the peak incidence in the first three weeks of treatment. This fever is generally benign. Occasionally, it may be associated with an increase or decrease in the WBC count. Patients with fever should be carefully evaluated to rule out the possibility of an underlying infection or the development of agranulocytosis. Neuroleptic malignant syndrome (NMS) must be considered as a possible cause in patients presenting with high fever. If NMS is diagnosed, Leponex treatment should be immediately stopped and the necessary therapeutic measures initiated. Immobilisation must be avoided since Leponex may cause sedation and weight gain, thus increasing the risk of thromboembolism.

Anticholinergic effects
Leponex possesses anticholinergic properties, which may lead to adverse effects throughout the body. Close monitoring is therefore required in the presence of prostatic enlargement and narrow-angle glaucoma. On account of its anticholinergic properties, Leponex may cause varying degrees of impairment to intestinal peristalsis, ranging from constipation to faecal impaction, intestinal obstruction and paralytic ileus. On rare occasions, these cases have been fatal (see "Adverse effects").
Particular caution is necessary in patients with a history of colonic disease or a history of lower abdominal surgery, receiving concomitant medications known to cause constipation (especially those with anticholinergic properties, e.g. various antipsychotic agents, antidepressants and antiparkinsonian agents), as these may exacerbate the situation. It is vital that constipation be recognised and actively treated.
Special precautions should be observed when considering co-administration with benzodiazepines (or other centrally-acting drugs; see "Interactions").

Metabolic changes
Atypical antipsychotic drugs, including Leponex, were associated with metabolic changes, which raise the cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes may include hyperglycaemia, dyslipidaemia and weight gain. While atypical antipsychotic drugs may cause some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile within its drug class.

Hyperglycaemia.
Cases of diabetes mellitus, severe hyperglycaemia and even ketoacidosis or hyperosmolar coma have been reported, even in patients with no prior history of hyperglycaemia or diabetes mellitus. No causal relationship to Leponex has been established, although blood glucose levels returned to normal in most patients following discontinuation of Leponex. Re-exposure was positive in a small number of cases. The effect of Leponex on glucose metabolism in patients with pre-existing diabetes mellitus has not been studied. Patients with diabetes mellitus starting on antipsychotic drugs should have their blood sugar levels regularly monitored. Patients with risk factors of diabetes mellitus (e.g. excess weight, a family history of diabetes) starting on atypical antipsychotic drugs should have their fasting blood sugar levels tested prior to and regularly during treatment. The possibility of impaired glucose tolerance should be considered in patients treated with Leponex who develop hyperglycaemia with symptoms such as polydipsia, polyuria, polyphagia or weakness. Patients, who develop symptoms of hyperglycaemia during treatment with atypical antipsychotic drugs, should have their fasting blood sugar levels tested. In some cases, hyperglycaemia may return to normal after stopping treatment with atypical antipsychotic drugs. In other cases, hyperglycaemia may require further treatment despite stopping using atypical antipsychotic drugs. Discontinuation of Leponex should be considered in patients with significant treatment-related hyperglycaemia.

Dyslipidaemia
Patients treated with atypical antipsychotic drugs, including Leponex, experienced undesired weight changes. Clinical monitoring, including baseline and regular follow-ups, is recommended.

Weight gain
Patients treated with atypical antipsychotic drugs, including Leponex, experienced weight gain. Clinical monitoring of weight is recommended.

Special populations
Liver disease
Patients with stable pre-existing liver disease may receive Leponex, but hepatic function must be regularly monitored. Liver function tests must be performed immediately in any patient developing symptoms of possible hepatic dysfunction (e.g. nausea, vomiting, loss of appetite) during Leponex treatment. If the elevation of the values is clinically relevant or if symptoms of jaundice occur, treatment with Leponex must be discontinued. It may only be resumed when the results of liver function tests return to normal. Close monitoring is necessary in such cases.

Renal disorders
Patients with mild to moderate renal impairment should be started on a low dose (1x 12.5 mg on the first day) (see "Dosage/Administration").

Elderly patients (≥60 years)
It is recommended that treatment be initiated at a lower dose in elderly patients (see "Dosage/Administration").
Orthostatic hypotension may occur in patients treated with Leponex. There have been rare reports of tachycardia, which may be sustained. Elderly patients (≥60 years), particularly those with impaired cardiovascular function, may be more susceptible than others to these effects.
Some elderly patients may also be particularly susceptible to the anticholinergic effects of Leponex (e.g. urinary retention and constipation).

Psychosis/behavioural disorders in elderly patients with dementia
The risk of mortality was higher with atypical antipsychotic agents than with placebo in elderly patients (≥60 years) with dementia-related psychosis/behavioural disorders. Analysis of 17 placebo-controlled studies showed a mortality risk in this patient population that was 1.6 to 1.7 times higher than with placebo. Risk factors for higher mortality with antipsychotic agents are: sedation, cardiovascular disease (e.g. arrhythmias, sudden cardiac death) or pulmonary disease (e.g. pneumonia, with or without aspiration). Leponex is not approved for the treatment of psychosis/behavioural disorders in elderly patients (≥60 years) with dementia.

Rebound / withdrawal symptoms
If abrupt discontinuation of Leponex treatment is required (e.g. leukopenia), patients should be carefully monitored for recurrence of psychotic symptoms and symptoms associated with cholinergic rebound such as sweating, headache, nausea, vomiting and diarrhoea.

Interactions
Pharmacodynamic interactions
Drugs with substantial myelosuppressive potential should not be used concomitantly with Leponex. Long-acting depot antipsychotics (which have myelosuppressive potential) should not be used concomitantly with Leponex because these substances cannot be rapidly removed from the body if required, e.g. in the event of neutropenia (see "Special precautions" under "Warnings and precautions").
Leponex may enhance the CNS effects of alcohol and MAO inhibitors as well as the CNS-depressant effects of narcotics, antihistamines and benzodiazepines. Fatalities have been reported for combinations of clozapine with such substances (including methadone).
Particular caution is advised when giving Leponex concomitantly with benzodiazepines or other psychotropic agents as well as in patients who were using such drugs until only a few days before initiation of Leponex therapy. In such cases, there is an increased risk of circulatory collapse, which, on rare occasions, can be profound and may lead to cardiac or respiratory arrest. It is not clear whether cardiac or respiratory collapse can be prevented by dose adjustment.
Concomitant use of lithium or other CNS-acting drugs may increase the risk of neuroleptic malignant syndrome (NMS).
Due to the possibility of additive effects, particular caution is required when concomitantly administering drugs possessing anticholinergic, antihypertensive or respiratory-depressant properties.
Owing to its anti-alpha-adrenergic properties, Leponex may reduce the pressor effect of noradrenaline or other predominantly alpha-adrenergic agents and may reverse the pressor effect of adrenaline.
Leponex may lower the seizure threshold and adjustment of the antiepileptic dosage may therefore be necessary. There have been rare reports of severe epileptic seizures, including first occurrence of seizures and isolated cases of delirium when Leponex was co-administered with valproic acid. These effects are possibly due to a pharmacodynamic interaction, the mechanism of which has not been determined.
Leponex may increase plasma concentrations of highly protein-bound substances (e.g. warfarin and digoxin) due to their displacement from plasma proteins. If necessary, the dose of the protein-bound substance should be adjusted.
As with other antipsychotic agents, caution is advised when prescribing Leponex in conjunction with medicinal products known to increase the QTc interval or cause an electrolyte imbalance.

Pharmacokinetic interactions
Clozapine is a substrate for many CYP450 isoenzymes, in particular 3A4, 1A2 and 2D6. This should minimise the risk of metabolic interactions caused by an effect on an individual isoform. Nonetheless, plasma clozapine levels should be closely monitored in patients receiving concomitant treatment with other drugs having an affinity for one or more of these enzymes.
Co-administration of substances that affect these isoenzymes may lead to a rise or fall in plasma levels of clozapine and/or the co-administered substances.
Theoretically, clozapine may cause an increase in plasma levels of tricyclic antidepressants, phenothiazines and type-1c antiarrhythmic agents known to bind to cytochrome P450 2D6. It may be necessary to prescribe lower doses. However, no clinically-relevant interactions have been reported so far.
The combination of Leponex with substances known to affect the activity of CYP450 isoenzymes may lead to a rise or fall in plasma levels of clozapine.

Inhibitors:
- The co-administration of enzyme inhibitors such as cimetidine (CYP1A2, 3A4 and 2D6 inhibitor) or erythromycin (CYP3A4 inhibitor), clarithromycin, azithromycin, fluvoxamine (1A2), perazine (1A2), ciprofloxacin (1A2) or oral contraceptives (1A2, 3A4, 2C19) with high doses of Leponex has been associated with elevated plasma clozapine levels and the occurrence of adverse effects.
- There have been reports of increased plasma clozapine levels in patients who received the drug in combination with fluvoxamine (CYP3A4 and CYP1A2 inhibitor; up to ten-fold increase) or other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as paroxetine (CYP1A2, 2D6 inhibitor), sertraline (CYP2C8/9, 2D6 inhibitor), fluoxetine (CYP2D6 inhibitor, up to two-fold increase) or citalopram (possibly a weak CYP1A2 inhibitor with what is probably the lowest potential of all SSRIs for clinically-significant interactions). However, there have been reports of clinically-relevant interactions following co-administration of citalopram and clozapine. Increased concentrations of clozapine have also been observed in patients who received the drug in combination with venlafaxine.
- Azole antimycotics and protease inhibitors are potent inhibitors/inducers of CYP3A4. They, too, may be expected to cause clinically-relevant interactions with clozapine. However, no interactions have been reported to date.

Substrates:
- Caffeine (substrate of CYP1A2) may raise plasma levels of clozapine. Plasma levels of clozapine fall by approx. 50% following a 5-day caffeine-free period. This should be kept in mind if there are changes in the consumption of tea or coffee. A significant increase in clozapine and N-desmethylclozapine was observed when concomitant treatment was given with 2 × 250 mg ciprofloxacin. There have also been reports of interactions with norfloxacin and enoxacin.

Inducers:
- Drugs that induce P450 CYP3A4 (e.g. carbamazepine and rifampicin) may reduce plasma clozapine levels. Withdrawal of concomitantly administered carbamazepine resulted in an increase in plasma clozapine levels.
- Concomitant use of phenytoin has been found to decrease plasma clozapine levels, resulting in reduced efficacy of a previously effective Leponex dose.
- Tobacco smoke induces CYP1A2. Sudden tobacco abstinence in heavy smokers may therefore lead to elevated plasma levels of clozapine and thus to increased adverse effects.
- Omeprazole is an inducer of CYP1A2 and CYP3A4 and an inhibitor of CYP2C19. There have been isolated reports of interactions with proton pump inhibitors (decreased concentrations of clozapine when given with omeprazole and pantoprazole or with combinations of lansoprazole and paroxetine).

Pregnancy/Breast-feeding
Pregnancy
Certain toxic effects have been observed in animal studies (see "Preclinical data"). No clinical data is available on use in pregnant women.
There have been no controlled studies in humans and the safety of Leponex in human pregnancy has therefore not been established. Particularly careful evaluation of the risk-benefit ratio of Leponex therapy is necessary in the event of pregnancy.
A return to normal menstruation may occur as a result of switching from other antipsychotic agents to Leponex. Appropriate contraceptive measures are therefore necessary in women of childbearing potential.

Non-teratogenic effects
Neonates whose mothers have taken antipsychotic drugs in the third trimester are at risk of extrapyramidal motor symptoms and/or withdrawal symptoms following delivery. Restlessness, unusual hypertonia or hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and nutrition disorders have been reported. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care and prolonged hospitalisation.
Antipsychotic drugs, including Leponex, should not be used in pregnancy unless clearly necessary. If discontinuation of treatment is required during pregnancy, it should not be done abruptly.

Breast-feeding
In animal studies, Leponex has been detected in the milk. Since it has an effect on infants, mothers undergoing treatment with Leponex should not breastfeed.

Effects on the ability to drive and to use machines
Leponex impairs the patient's reactions and the ability to drive and to use tools or machines.
Leponex has a sedative effect and may reduce the seizure threshold. Patients should therefore refrain from activities such as driving or using machinery, particularly during the first weeks of treatment.

Adverse effects
Frequencies: "Very common" (≥ 1/10); "common" (≥ 1/100 to < 1/10); "uncommon" (≥ 1/1,000 to < 1/100); "rare" (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); "very rare" (< 1/10,000), including isolated cases.
The most serious adverse reactions with clozapine are: agranulocytosis, seizures, cardiovascular events and fever (see "Warnings and precautions"). The most common adverse effects are: drowsiness/sedation, dizziness, tachycardia, constipation and hypersalivation.
The data from clinical studies showed that a varying number of patients treated with clozapine (7.1 to 15.6%) discontinued treatment due to adverse effects. The most common adverse effects leading to treatment discontinuation were: leukopenia, somnolence, dizziness (excluding vertigo) and psychotic disorders.
Haematopoietic and lymphatic system disorders
Common: Leukopenia decreased WBC, neutropenia.
Uncommon: Agranulocytosis.
Rare: Lymphopenia.
Very rare: Thrombocytopenia, thrombocytosis, anaemia.
There is a risk of granulocytopenia and/or agranulocytosis during Leponex therapy. Although generally reversible upon stopping treatment, agranulocytosis may result in sepsis and prove fatal.
The majority of cases of agranulocytosis (approx. 70%) occur during the first 18 weeks of therapy.
Prompt discontinuation of Leponex treatment is required to prevent the development of life-threatening agranulocytosis. Regular monitoring of the WBC count is therefore mandatory (see "Special precautions").
Unexplained leukocytosis and/or eosinophilia may occur, particularly during the first few weeks of Leponex treatment.
Metabolism and nutrition disorders
Common to very common: Weight gain (4 to 31%), which may be substantial.
Rare: Impaired glucose tolerance and diabetes mellitus, even in patients with no prior history of hyperglycaemia or diabetes mellitus.
Very rare: Severe hyperglycaemia, sometimes leading to ketoacidosis or hyperosmolar coma, even in patients with no prior history of hyperglycaemia or diabetes mellitus; hypertriglyceridaemia, hypercholesterolaemia.
Psychiatric disorders
Common: Dysarthria.
Uncommon: Stuttering (dysphemia).
Rare: Restlessness, agitation.
Very rare: Obsessive-compulsive disorders
Nervous system disorders
Very common: Drowsiness and sedation (39 to 46%), dizziness (19 to 27%, with or without light-headedness).
Common: Headache, tremor, rigor, akathisia, extrapyramidal symptoms, seizures, convulsions, myoclonic jerks.
Rare: Confusion, delirium.
Leponex may cause EEG changes, including spike and wave complexes. It lowers the seizure threshold in a dose-dependent manner and may induce myoclonic jerks or generalised seizures. These symptoms are more likely to occur with rapid dose increase and in patients with pre-existing epilepsy. In such cases, the dose should be reduced and, if necessary, anticonvulsant therapy initiated. Carbamazepine should be avoided because of its potential to suppress bone marrow function; in the case of other anticonvulsant drugs, the possibility of a pharmacokinetic interaction should be considered. Fatal convulsions have been reported.
Extrapyramidal symptoms are milder and less frequent than those that occur with conventional antipsychotic agents. Acute dystonia has not been confirmed as an adverse effect of Leponex therapy.
Very rarely, tardive dyskinesia has been reported in Leponex-treated patients who had been treated with other antipsychotic agents; a causal connection therefore cannot be established. Patients in whom tardive dyskinesia developed with other antipsychotic agents have improved on Leponex.
There have been uncommon reports of neuroleptic malignant syndrome (NMS) in patients taking Leponex either alone or in combination with lithium or other centrally-acting agents. In such cases, the drug must be discontinued immediately and intensive care instituted. The main symptoms of NMS are: rigor, hyperthermia, mental changes and autonomic lability.
Eye disorders
Common: Blurred vision.
Cardiac disorders
Very common: Tachycardia (particularly in the first weeks of treatment with Leponex; 25%).
Very rare: Cardiac arrest.
ECG changes (ST segment depression, flattening and inversion of the T wave, conduction disturbances) may frequently occur. There have also been isolated reports of cases of arrhythmia, pericarditis (with or without pericardial effusion), cardiomyopathies and myocarditis (with or without eosinophilia), some of which proved fatal. The clinical symptoms may resemble those of myocardial infarction or influenza. The diagnosis of myocarditis should therefore be considered in patients on Leponex who develop resting tachycardia accompanied by arrhythmias, dyspnoea or symptoms of heart failure. The treatment should be discontinued if this diagnosis is confirmed.
There have been very rare reports of cardiomyopathy. Leponex must be discontinued if cardiomyopathy is diagnosed.
Vascular system disorders
Common: Hypertension, orthostatic hypotension, syncope.
Rare: Thromboembolism, including fatal cases and cases occurring in combination with organ necrosis (e.g. intestine); circulatory collapse as a result of severe hypotension, especially in association with aggressive dose titration, with the potentially severe consequence of cardiac or respiratory arrest.
The prevalence and severity of hypotension are affected by the rate and extent of dose increases.
Respiratory disorders
Rare: Aspiration of ingested food (as a result of dysphagia).
Very rare: Respiratory depression, respiratory arrest. Pneumonia and lower respiratory tract infections, which may be fatal, have been reported during treatment with Leponex.
Gastrointestinal tract
Very common: Constipation (14 to 25%), hypersalivation (31 to 48%).
Common: Nausea, vomiting, loss of appetite, dry mouth.
Rare: Dysphagia.
Very rare: Enlargement of the parotid gland, intestinal obstruction, paralytic ileus, faecal impaction.
Hepatobiliary and pancreatic disorders
Common: Elevated liver enzymes.
Rare: Hepatitis, jaundice, acute pancreatitis.
Very rare: Fulminant hepatic necrosis.
If jaundice develops, Leponex must be discontinued immediately (see "Other precautions" under "Warnings and precautions").
Skin and subcutaneous tissue disorders
Very rare: Skin reactions.
Renal and urinary disorders
Common: Urinary incontinence, urinary retention.
Very rare: Interstitial nephritis, renal impairment, renal failure.
Reproductive system disorders
Very rare: Priapism, impotence, changes in ejaculation, dysmenorrhoea.
General disorders
Common: Fatigue, fever, benign hyperthermia, disturbances in sweating and temperature regulation.
Investigations
Rare: Elevated creatine phosphokinase (CPK).
Very rare: Hyponatraemia.
There have been very rare reports of ventricular tachycardia, cardiac arrest and QT prolongation, possibly associated with torsade de pointes, but there is no conclusive causal relationship to the use of this drug.
Fatalities during treatment
Unexpected sudden death is known to occur in psychiatric patients receiving conventional antipsychotic medication, but also in patients receiving no medication. Such cases of sudden death have occurred with Leponex, even in younger patients. There may be a connection with the cardiovascular adverse effects of Leponex (ECG changes, arrhythmias, cardiomyopathies, myocarditis).
List of adverse drug reactions from post-marketing spontaneous reports (unknown frequency)
Infections and infestations
Sepsis.
Immune system disorders
Angiooedema, leukocytoclastic vasculitis.
Endocrine disorders
Pseudophaeochromocytoma.
Nervous system disorders
Cholinergic symptoms, EEG changes, pleurothotonus (Pisa syndrome)
Cardiac disorders
Myocardial infarction (with possible fatal outcome), chest pain / angina pectoris, palpitations, atrial fibrillation, mitral valve incompetence associated with Leponex-related cardiomyopathy.
Vascular disorders
Hypotension.
Respiratory disorders
Bronchoconstriction, nasal congestion.
Gastrointestinal disorders
Diarrhoea, abdominal discomfort, heartburn, dyspepsia, colitis.
Hepatobiliary and pancreatic disorders
Hepatic steatosis, hepatic necrosis, hepatotoxicity, liver fibrosis, liver cirrhosis, liver damage with associated life-threatening consequences such as liver failure, liver transplant and even death.
Skin and subcutaneous tissue disorders
Pigmentation disorder.
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Muscle weakness, muscle spasms, muscle pain, systemic lupus erythematosus.
Renal and urinary disorders
Renal failure, nocturnal enuresis.
Reproductive system and breast disorders
Retrograde ejaculation.

Overdose
Massive overdose, whether accidental or with suicidal intent, represents a serious danger to the patient.
In cases of acute intentional or accidental Leponex overdose for which information on the outcome is available, mortality to date is approx. 12%. Most of the fatalities were associated with heart failure or aspiration pneumonia and occurred at doses above 2,000 mg. There have been reports of patients recovering from an overdose in excess of 10,000 mg. However, in a few adults, primarily those not previously exposed to Leponex, the ingestion of doses as low as 400 mg led to life-threatening comatose conditions and, in one case, to death. In young children, the ingestion of 50 to 200 mg resulted in strong sedation or coma, without being lethal.

Signs and symptoms
Drowsiness, lethargy, coma, areflexia; confusion, hallucinations, agitation, delirium; extrapyramidal symptoms, hyperreflexia, convulsions; hypersalivation, mydriasis, thermolability (possibility of extreme hypothermia); hypotension, collapse, tachycardia, cardiac arrhythmia (in particular, AV block and extrasystoles), impaired cardiac conduction; aspiration pneumonia, dyspnoea, respiratory depression or respiratory failure.

Treatment
No specific antidote is known. The following non-specific measures are indicated: Immediate and repeated gastric lavage followed by administration of activated charcoal within six hours of ingestion. Peritoneal dialysis and haemodialysis are unlikely to be effective.
Cardiorespiratory intensive care (ECG, continuous monitoring).
Continuous monitoring of electrolyte and acid-base balance.
Peritoneal dialysis or haemodialysis in the event of oliguria or anuria (although this will not significantly increase the rate of elimination in view of the drug's high protein binding).
Some symptoms may respond to medical treatment, as follows:
Anticholinergic effects: The parasympathomimetic agents physostigmine (crosses blood-brain barrier), pyridostigmine or neostigmine.
Arrhythmia: Potassium, sodium bicarbonate or digitalis, depending on the symptoms; quinidine and procainamide are contraindicated.
Hypotension: Infusion of albumin or plasma expanders. Dopamine and angiotensin are the most effective circulatory stimulants. Contraindicated: Adrenaline and other beta-sympathomimetics are contraindicated (may increase additional vasodilation).
Convulsions: Diazepam i.v. or phenytoin slow i.v. long-acting barbiturates are contraindicated.
The patient should be monitored for at least 5 days because of the possibility of delayed reactions.

Properties/Actions
ATC code: N05AH02

Mechanism of action/Pharmacodynamics
Leponex, a tricyclic dibenzodiazepine derivative, is an antipsychotic agent that differs from conventional antipsychotic agents in terms of both its pharmacology and its clinical effect.
In pharmacological experiments, clozapine does not induce catalepsy or inhibit apomorphine- or amphetamine-induced stereotyped behaviour. It has only weak dopamine-receptor-blocking activity at D_1, D_2, D_3 and D_5 receptors, but shows high potency for the D_4 receptor as well as potent anti-alpha-adrenergic, anticholinergic, antihistaminic and arousal-reaction-inhibiting effects. It also possesses antiserotoninergic properties.

Clinical efficacy
Clinically, Leponex produces rapid and marked sedation and exerts a potent antipsychotic effect, particularly in patients resistant to other drug treatment. In such cases, it brings about an improvement in both positive (productive) and negative symptoms of schizophrenia. A clinically significant improvement was observed in about one-third of patients within the first six weeks of treatment and in approx. 60% of patients in whom treatment was continued for up to 12 months. In addition, improvement has been described in some forms of perceptual dysfunction.
In a two-year study directly comparing Leponex with another atypical antipsychotic agent, it was shown that Leponex significantly reduced the risk of suicidal behaviour in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. There have been no studies on either of the acute effect of short-term treatment on suicidality or of the anti-suicidal effect in patients with other psychiatric disorders; use of Leponex in these indications is therefore not advisable. Leponex must not be used in patients who have depression with psychotic symptoms.
In the study, 980 patients were randomised to treatment either with Leponex or with the active control; 62% of the patients suffered from schizophrenia, 38% from schizoaffective disorder. For statistical reasons, two types of suicidal events were evaluated (type 1 and type 2 events). After 2 years the cumulative probability of a type 1 event (i.e. unambiguous suicide attempt, completed suicide or hospitalisation to prevent suicide) was lower in patients treated with Leponex (24%) than in patients treated with the other atypical antipsychotic agent (32%):

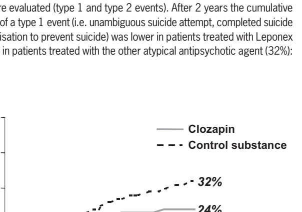


Figure: Kaplan-Meier estimate of cumulative probability of an unambiguous suicide attempt, completed suicide or hospitalisation to prevent suicide (type 1 events).

The rate of occurrence of type 2 events (suicidality other than type 1 events, assessed by several scores) was 28% with clozapine and 37% with the other atypical antipsychotic agent. Five successful suicides were reported in patients treated with clozapine and three in patients given the active control; this difference was not statistically significant.
Furthermore, epidemiological studies showed the rate of suicide and attempted suicide to be approximately seven times lower in Leponex-treated patients than in schizophrenic patients who did not receive Leponex.
Severe extrapyramidal reactions such as acute dystonia or full-blown parkinsonism are virtually unknown with Leponex, while Parkinson-like side effects and akathisia are rare. In contrast to conventional antipsychotic agents, Leponex causes little or no increase in prolactin levels, making adverse effects such as gynaecomastia, amenorrhoea, galactorrhoea and impotence less likely.

Pharmacokinetics
Absorption
The absorption of orally administered Leponex is 90 to 95%; neither the rate nor the extent of absorption is influenced by food. The active substance of Leponex, clozapine, is subject to moderate first-pass metabolism; the absolute bioavailability is 50 to 60%. Peak blood levels are reached on average after 2.1 hours (range 0.4 to 4.2 hours) under steady-state conditions involving twice-daily administration. Dose increases from 37.5 mg to 75 mg and 150 mg given twice daily were found to result during steady state in linearly dose-proportional increases in the area under the plasma concentration/time curve (AUC) and in the peak and trough plasma levels.

Distribution/Metabolism
The volume of distribution is 1.6 litres/kg.
Clozapine is almost 95% bound to plasma proteins.
Prior to elimination, clozapine is almost completely metabolised by CYP1A2 and 3A4 and to some extent by CYP2C19 and 2D6.
Of the main metabolites, only desmethylclozapine is pharmacologically active. Its effect is similar to that of clozapine but considerably weaker and of shorter duration.

Elimination
Elimination of clozapine is biphasic, with a mean terminal half-life of 12 hours (6 to 26 hours).
After single doses of 75 mg the mean terminal half-life was 7.9 hours; it increased to 14.2 hours when steady-state conditions were reached by administering daily doses of 75 mg for at least 7 days.
Only trace amounts of unchanged drug were detected in the urine and faeces. Approximately 50% of the dose administered is excreted as metabolites in the urine and 30% in the faeces.

Pharmacokinetics in special populations
Although no pharmacokinetic studies are available, the biotransformation and excretion data for Leponex indicate that particular caution is required in patients with hepatic, biliary or renal disease. Leponex is contraindicated in severe cases of such diseases due to the risk of accumulation.

Preclinical data
Mutagenicity
In vitro and *in vivo* tests provided no evidence that clozapine possesses any relevant mutagenic potential in humans.

Carcinogenicity
Following administration of maximum tolerated doses (35 mg/kg/day) in rats, clozapine did not show any carcinogenic potential. There was also no evidence of any tumorigenic effects in mice.

Reproductive toxicity
Studies on fertility and the early stages of embryonic development in rats showed effects on implantation and fetal growth starting at doses of 40 mg/kg. The exposure in rats was higher, by a factor of about 6, than the exposure in humans given a dose of 0.74 mg/kg. Abortions were reported in 5 rabbits given a dose of 20 mg/kg; post-natal effects were reported, but their significance for an assessment of human risk is not known.
Lactation/post-natal development: When female rats were given doses of up to 40 mg/kg during the later part of pregnancy and during lactation, survival rates of the offspring were lowered and the offspring were hyperactive. However, there was no lasting effect on the development of the offspring after weaning and the relevance of these observations for humans is not clear.

Other information
Shelf life
Do not use after the expiry date (= EXP) printed on the pack.
Special precautions for storage
Do not store above 30 °C.
Keep out of the reach and sight of children.

Pack sizes
Country specific pack sizes.

Manufacturer
See folding box.

Information last revised : April 2018

BGP Products GmbH
Neuhofstrasse 23
CH-6341 Baar

This is a medicament
– A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
– Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament.
– The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
– Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
– Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.

Keep medicaments out of reach of children

Council of Arab Health Ministers
Union of Arab Pharmacists

Mylan

1815053 R02 (1433)