

Fiyat ve Detaylar: <https://www.ilacprospektusu.com/ilac/4/clonex-100-mg-50-tablet>

ATC Kodu: <https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N05AH02>

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CLONEX® 100 mg TABLET

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

1 Tablette;

Klozapin 100.00 mg

Yardımcı maddeler için Bkz. 6.1

3. FARMASÖTİK FORMU

Tablet

Çentikli tablet olup, tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonlar

Tedaviye dirençli şizofreni:

Clonex tedavisi, tedaviye dirençli şizofreni hastalarında ya da klasik antipsikotiklere yanıt vermeyen veya toleransı olmayan şizofreni hastalarında endikedir.

Tedaviye yanıt vermeme, yeterli süre için reçetelendirilen atipik antipsikotik bir ajan da dahil olmak üzere, yeterli dozda en az iki farklı antipsikotik ajanın kullanımına rağmen tatminkar klinik iyileşmenin az olması olarak tanımlanmaktadır.

İntolerans, ciddi ve tedavi edilemeyen nörolojik advers etkiler (ekstrapiramidal yan etkiler veya tardif diskinezi) nedeniyle, klasik antipsikotikler ile yeterli klinik fayda sağlanmasının imkansız olması şeklinde tanımlanır.

Nükseden intihar davranışı riski

Clonex şizofreni hastalarında nükseden intihar davranışı riskinin azaltılmasında veya yakın zamanda veya geçmişteki klinik durum esas alınarak intihar davranışı riski taşıdığı düşünülen şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda endikedir. İntihar davranışı, hastanın yüksek düzeyde ölüm riski taşıyan eylemlerde bulunmasını ifade eder.

Parkinson hastalığı süresince ortaya çıkan psikoz

Clonex ayrıca, standart tedavinin başarısız olduğu vakalarda, Parkinson hastalığı süresince ortaya çıkan psikozla bağlı bozukluklarda endikedir.

Standart tedavinin başarısız olması, psikotik semptomların kontrolünün azalması ve/veya aşağıdaki önlemler alındıktan sonra ortaya çıkan fonksiyonel olarak kabul edilemez motor bozuklukların başlangıcı olarak tanımlanır:

- Trisiklik antidepresanları da kapsayan antikolinergik tedavinin bırakılması
- Dopaminerjik etkili Parkinson tedavi dozunun azaltılması girişimi

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde ;

Dozaj her hastanın durumuna göre ayrı ayrı düzenlenmelidir. Her hasta için en düşük etkili doz kullanılmalıdır.

İlacın başlandığı ilk 18 hafta içinde haftada bir, daha sonra ise 4 haftada bir lökosit ve mümkünse nötrofil sayımı yaptırılacaktır.

Clonex tedavisine başlangıç beyaz kan hücresi sayısı $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9 / \text{L}$) olan ve mutlak nötrofil sayısı $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2.0 \times 10^9 / \text{L}$) normal limit olarak standardize edilen hastalar ile sınırlandırılmalıdır.

Benzodiazepin ya da seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi klozapin ile farmakokinetik etkileşimi olan ilaçları kullanan hastalarda doz ayarlaması endikedir.

Oral uygulama için aşağıdaki doz şeması önerilir:

Tedaviye dirençli şizofreni hastaları

Başlangıç tedavisi: İlk gün 1 veya 2 kez 12.5 mg (25 mg'lık tabletin yarısı), takip eden 2'inci gün ise 1 veya 2 kez 25 mg verilir. İyi tolere edildiğinde günlük doz, 25 mg ila 50 mg'lık artışlarla yavaş bir şekilde 2-3 hafta içinde günde 300 mg'a ulaşacak düzeyde arttırılır. Daha sonra eğer gerekirse günlük dozda, yarım haftalık veya tercihen 1 haftalık aralarla 50 mg ila 100 mg'lık artışlar yapılabilir.

Çocuklarda kullanım:

Klozapinin emniyet ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Klozapinin güvenlik ve etkinliğine ilişkin veri yetersizliği nedeniyle 16 yaşın altındaki çocuklarda Clonex'in kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Yaşlılarda kullanımı:

Tedaviye başlangıç olarak özellikle düşük dozlarla (ilk gün bir defada 12.5mg) başlanması ve sonraki doz artışının günde 25 mg olarak sınırlandırılması önerilir.

Terapötik doz seviyesi:

Hastaların çoğunda antipsikotik etkiye, gün içinde bölünerek verilen 300-450 mg'lık dozlarla ulaşılabilir. Bazı hastalar daha düşük dozlar ile tedavi edilebilirken, bazıları 600 mg/gün'e ulaşan dozlara ihtiyaç duyabilir. Toplam günlük doz yatma zamanında daha fazla olacak şekilde bölünerek verilir. İdame dozu için aşağıya bakınız.

Maksimum doz:

Tam terapötik yarar elde etmek için bazı hastalarda dikkatli yapılan artışlarla (örn. 100 mg'ı geçmemek kaydıyla) günlük 900 mg'a kadar çıkılmasına izin verilir. Günlük 450 mg'ın üzerindeki dozlarda gelişebilecek istenmeyen advers etkilerin (özellikle epilepsi nöbetleri) oluşma ihtimali akılda tutulmalıdır.

İdame dozu:

Maksimum terapötik etkiye ulaşıldıktan sonra hastaların çoğunda idame tedavisi daha düşük dozlarla gerçekleştirilir. Dozun dikkatli bir şekilde aşağı çekilmesi tavsiye edilir. Tedaviye en az 6 ay devam edilir. Eğer günlük doz 200 mg'ı geçmiyorsa akşamları uygulanacak tek doz uygun olabilir.

Tedavinin sonlanması:

Clonex tedavisinin bitirilmesi planlandığında dozun 1-2 haftalık bir dönemde tedrici olarak azaltılması önerilir. İlacın aniden kesilmesi gerektiğinde (örn. lökopeni sebebiyle) psikotik semptomların ve baş ağrısı, bulantı, kusma ve ishal gibi kolinerjik etkinin yeniden ortaya çıkmasıyla (rebound) ilgili semptomların nüksetmesi açısından hastanın durumu dikkatle gözlenmelidir.

Tedaviye yeniden başlanması :

Son verilen Clonex dozundan 2 günden fazla süre geçmişse ve tedaviye yeniden başlanacaksa hastalarda tedaviye ilk gün günde 1 veya 2 kez verilen 12.5 mg (25 mg'lık tabletin yarısı) Clonex ile başlanır. Eğer bu doz iyi tolere edilirse Clonex dozunun terapötik düzeylere titrasyonu başlangıç tedavisi için tavsiye edilenden daha hızlı bir şekilde olabilir. Ama daha önce ilk dozla solunum veya kardiyak durma geçirmiş, fakat daha sonra terapötik doza ulaşana kadar başarılı bir şekilde titrasyon yapılması mümkün olmuş hastalarda yeniden titrasyon çok dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Daha önce uygulanan antipsikotik tedavisinden Clonex'e geçiş:

Genel olarak Clonex'in, diğer antipsikotikler ile birlikte kullanılmaması tavsiye edilir. Oral antipsikotik tedavisi altında olan hastalarda Clonex ile tedaviye başlanılacağı zaman önce diğer antipsikotiğin dozunun azaltılması veya azaltılarak kesilmesi tavsiye edilir. Clonex tedavisine başlamadan önce, hekim, klinik durumu esas alarak, diğer antipsikotik tedaviye devam edip edilmeyeceğine karar vermelidir.

Şizofrenide ve şizoaffektif bozuklukta intihar davranışı riskinin azaltılması

Tedaviye direnç gösteren şizofreni hastalarında Clonex kullanımına ilişkin yukarıda belirtilen doz ve uygulama tavsiyelerine, nükseden intihar davranışı riski taşıyan şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda veya şizofreni hastalarında da uyulmalıdır.

İntihar davranışı riskinin azaltılmasını devam ettirmek için, en az iki yıl boyunca Clonex ile tedavi önerilir. İki yıllık tedavi sonucunda hastanın intihar davranışı riskinin yeniden değerlendirilmesi önerilir ve bundan sonra hastanın tedavi süresince intihar davranışı riskinin ayrıntılı değerlendirilmesi esas alınarak Clonex tedavisine devam edilme kararı belirli aralıklarla yeniden değerlendirilir.

Standart tedavinin başarısız olduğu vakalarda Parkinson hastalığının seyri boyunca ortaya çıkan psikotik bozukluklar

Başlangıç dozu günde 12.5 mg'ı (25 mg'lık tabletin yarısı) aşmamalıdır, akşam alınmalıdır. Ardışık doz yükseltmeleri 12.5 mg'lık artışlarla yapılmalıdır. Haftada en çok iki artış yapılarak maksimum 50 mg'a çıkılabilir. Bu doza 2. haftanın sonundan önce ulaşılmamalıdır. Total günlük miktarın akşamları tek doz olarak verilmesi tercih edilir.

Ortalama etkin doz genellikle 25 ve 37.5 mg/gün'dür. En az bir hafta süresince 50 mg'lık dozlarla yapılan tedaviden tatminkar bir terapötik yanıt alınamaması durumunda dozaj dikkatle haftada 12.5 mg arttırılabilir.

Günde 50 mg'lık doz yalnızca istisnai durumlarda aşılmalıdır ve maksimum doz olan günde 100 mg doz asla aşılmamalıdır.

Doz artışları ortostatik hipotansiyon, aşırı sedasyon veya konfüzyon durumlarında sınırlandırılmalı veya ertelenmelidir. Kan basıncı tedavinin ilk haftalarında izlenmelidir. En az 2 hafta boyunca psikotik semptomların tam remisyona girmesi durumunda hastanın motor durumuna bakılarak, eğer endike ise antiparkinson ilaç dozunda bir artış mümkündür. Bu yaklaşım, psikotik semptomların tekrar ortaya çıkması ile sonuçlanıyor ise, Clonex dozu, bir veya iki bölünmüş doz şeklinde alınarak (bkz. yukarı) haftada 12.5 mg'lık artışlar ile maksimum günde 100 mg doza kadar arttırılabilir.

Tedavinin sonlanması: En az 1 haftalık bir periyotta (tercihen iki hafta) 12.5 mg'lık basamaklarla tedrici olarak doz azaltılması önerilir.

Nötropeni veya agranulositoz durumlarında tedavi derhal kesilmelidir. Bu durumda semptomlar tekrar edebileceğinden, hastanın psikiyatrik açıdan dikkatle izlenmesi esastır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Clonex'in bileşiminde bulunan etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık olması durumunda,
- Kemik iliği hastalıklarına bağlı granülositopeni ya da agranülositoz mevcudiyetinde,
- İlaçlarla kontrol altına alınamayan konvülsiyonlar veya epilepsi varlığında,
- Alkol psikoza veya toksik psikoz hastalarında, ilaç intoksikasyonu ve koma durumu söz konusu olduğunda,
- Nedeni her ne olursa olsun merkezi sinir sistemi ve/veya dolaşım sistemi kollapsı durumlarında,

- Ciddi hepatik, renal ve kardiyak yetmezlik durumlarında,
- Geçmişinde ilaca bağlı(kemoterapiye bağlı hariç) toksik ya da idiosenkratik granülositopeni/agranülositoz, geçmişinde klozapin ile gelişen agranülositoz oluşmuş hastalarda
- Geçmişinde klozapin ile gelişen agranülositoz oluşmuş hastalarda
- Paralitik ileusta kontrendikedir
- Agranülositoza yol açma olasılığı olduğu bilinen ilaçlar ile birlikte Clonex tedavisine başlanmamalıdır; depo antipsikotikler ile birlikte Clonex kullanımı önerilmemektedir.

4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

Clonex kullanımı sırasında tedaviye ısrarla devam edilmesi durumunda daha sonra agranülositoza dönüşebilen granülositopeni görülme olasılığı mevcuttur. Dolayısıyla Clonex sadece ;

- klasik antipsikotik ajanları tolere edemeyen veya bu ilaçlara yanıt vermeyen
- başlangıçta normal lökosit değerleri gösteren (lökosit sayısı $\geq 3500/\text{mm}^3$)
- lökosit sayımı düzenli olarak (ilk 18 hafta boyunca haftada bir kez daha sonra tedavi sürerse ve Clonex'in tümüyle kesilmesinden 1 ay sonrasına kadar en az ayda bir defa) yapılabilecek şizofreni hastalarına verilmelidir.

Bu ilacı reçetelendirecek olan hekimler emniyet tedbirleri ile ilgili belirtilen şartlara tamamen uymak zorundadırlar. Her konsültasyonda hastanın enfeksiyon belirtisinde derhal doktoruna başvurması gerektiği hatırlatılmalıdır.

Nezle ve grip benzeri belirtiler ile ateş veya boğaz yanması gibi bir enfeksiyon varlığına işaret eden semptomların görülmesi halinde hekime başvurulmalıdır. Bu tür durumlarda ne yapılması gerektiği konusunda hasta yakınlarına ve bakımını üstlenen sağlık personeline de bilgi verilmelidir.

Benzodiazepin veya herhangi bir psikotropik ilaç alan (veya yakın zamanda almış olan) hastalarda Klozapin tedavisi başlatıldığında dolaşım kollapsı riski artabileceğinden özel dikkat gösterilmesi tavsiye edilir.

Clonex agranülositoza neden olma riski taşıyan diğer ilaçlarla beraberce verilmemelidir. Dahası, miyosupresan etki gösterdiklerinden ve granülositopeni gibi durumlarda vücuttan hızla uzaklaştırılmadıklarından Clonex ile depo etkili antipsikotik ajanlar beraberce kullanılmamalıdır.

Daha önce lökosit sayıları aşırı derecede düştüğü için tedavilerine ara verilen hastalara

Clonex verilmemelidir.

Sadece normal lökosit bulguları olan hastaların tedaviye başlamalarını sağlamak amacı ile Clonex tedavisine başlamadan önce hastalarda lökosit sayımı yapılmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra ilk 18 hafta boyunca her hafta bir kez lökosit sayımı yapılmalıdır.

Tedavinin sonraki bölümünde ise ayda bir defa lökosit sayımı yapılması yeterlidir.

Tedaviye son verilse dahi tedavinin bırakıldığı ilk bir ay sonunda lökosit sayısı son bir kez kontrol edilmelidir.

Clonex Tablet verilen hastalara, enfeksiyon geçirdikleri zamanlarda zaman kaybetmeden kendilerini kontrol eden hekime başvurmaları konusunda uyarıda bulunulmalıdır.

18 haftadan daha uzun bir süre boyunca Clonex ile tedavi gören fakat 3 günden uzun ve 4 haftadan kısa bir süre hematolojik olmayan bir nedenle tedaviye ara veren hastalarda 6 hafta boyunca haftada bir defa lökosit sayımı yapılmalıdır. Eğer bu 6 haftalık sürede hematolojik değerlerde sapmalar gözlenmezse, lökosit sayımı yine ayda bir kez olmak üzere yapılabilir. Ancak tedaviye 4 hafta veya daha uzun süre ara verilmiş ise tedaviye tekrar başladığında 18 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere lökosit sayımı yapılmalıdır.

Eğer hastada bir enfeksiyon görülürse yada lökosit sayısı $3500/\text{mm}^3$ 'nin altına düşerse veya $3500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde bir değerde olmasına rağmen ilk lökosit sayısından belirgin derecede bir düşüş gözlenirse zaman kaybetmeksizin lökosit sayımı (sayı ve farklılaşma) yapılmalıdır. Lökosit sayısının belirgin düzeyde düşmesi, lökosit sayısında bir defada $3000/\text{mm}^3$ kadar bir azalma veya üç haftalık bir periyotta toplam $3000/\text{mm}^3$ veya daha fazla bir düşüş olarak tanımlanır. Lökosit sayısının $3500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü veya nötrofil granülosit sayısı $1500 - 2000/\text{mm}^3$ 'ün arasında olduğu doğrulandığında, bu tür hematolojik kontrollerin en az haftada iki defa yapılması gerekir. Lökosit sayısının $3000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü ve/veya nötrofil granülosit sayısı $1500/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu hallerde, Clonex tedavisine derhal son verilmeli ve günlük olarak yapılan lökosit sayımı ile hasta yakından takibe alınmalıdır. Nezle ve grip benzeri belirtiler ile ateş veya boğaz yanması gibi bir enfeksiyon varlığına işaret eden semptomların görülmesi halinde lökosit sayımı ve lökosit formülü günlük olarak yapılmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir.

Eğer Clonex kullanımı bırakılmışsa ve lökosit sayımı $2000/\text{mm}^3$ 'ün altında ise ve/veya

mutlak nötrofil granülosit sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına indiğinde bu durumun tedavisi için deneyimli bir hematoloğa başvurulmalıdır. Eğer mümkünse hasta yoğun bakım revers-izolasyon ünitesi gibi gerekli tıbbi bakım olanaklarının ve enfeksiyon izolasyonunun mevcut olduğu özel bir sağlık merkezinde gözetim altına alınmalıdır. Eğer daha önce lökosit sayısı $3000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü için ve/veya nötrofil sayısı $1500/\text{mm}^3$ 'ün altına indiği için tedaviye ara verilmiş ise, Klozapin ile tekrar tedaviye başlanmamalıdır.

Clonex tedavisi sırasında senkop ile birlikte olan veya senkopsuz olarak seyreden ortostatik hipotansiyon gelişebilir. Çok nadiren (Klozapinle tedavi edilen hastaların yaklaşık 1:3000'inde) solunum veya dolaşım durmasına kadar varan ciddi kollapslarla karşılaşılabilir. Bu tür semptomların gelişim riski, en çok tedaviye ilk başlandığı dönem sırasında hızlı doz arttırmaları yapıldığı zamanlarda söz konusudur. Çok çok nadiren ilk dozun uygulanmasından sonra bu semptomlara rastlanabilir. Dolayısıyla klozapin tedavisine hekim gözetiminde başlanmalıdır.

Özellikle tedavinin ilk haftalarında Clonex'in sedasyona neden olması ve epilepsi eşliğini düşürmesi nedeniyle araç ya da makine kullanımından kaçınılmalıdır.

Vücut ağırlığı aşırı düşük olanlar, hepatik, renal veya kardiyovasküler hastalıkları veya konvülsiyon geçiren bireyler ile yaşlı hastalarda başlangıç dozu düşük tutulmalıdır (ilk gün en çok 12.5 mg). Bu tür vakalarda doz arttırmaları da yavaş yapılmalıdır.

Karaciğer rahatsızlıkları olan hastalarda düzenli aralıklarla karaciğer fonksiyonları izlenmelidir.

Prostat büyümesi (miktürisyon sorunları) ve dar açılı glokom vakalarında Clonex'in antikolinergik aktivitesi nedeniyle çok dikkatli bir tıbbi gözetim yapılmalıdır. Aynı dikkat epileptik hastalar ve postensefalitik durumlar için de gösterilmelidir.

Clonex trombo-emboli riskini de arttırmakta olan sedasyon ve şişmanlamaya neden olduğundan hastanın hareketsiz kalmaması sağlanmalıdır.

Clonex ile tedavi sırasında bazı hastalarda vücut ısısı $38\text{ }^\circ\text{C}$ 'nin üzerine kadar yükselir. Vücut ısısı yükselme insidansı tedavinin ilk üç haftasında en fazladır. Bu ateş genellikle selimdir ve ilerleyen zamanda lökosit sayısında azalma veya artışla beraber görülebilir. Ateşli hastalarda ateşin altında yatan nedenin bir enfeksiyon olmadığından veya agranülositoz gelişmediğinden emin olmak için hastalar dikkatle izlenmelidir. Yüksek vücut ısısı gözlenen durumlarda nöroleptik malign sendrom olasılığı dikkate alınmalıdır.

Diğer önlemler

Eozinofili durumunda eozinofili sayımı $3000/\text{mm}^3$ 'ün üstüne çıkarsa Clonex'in kesilmesi ve ancak eozinofil sayımı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altına inince tedaviye yeniden başlanması önerilir.

Trombositopeni durumunda, trombosit sayısı $5000/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde Clonex tedavisinin kesilmesi önerilir.

Clonex tedavisi sırasında senkop ile birlikte olan veya olmayan ortostatik hipotansiyon görülebilir. Seyrek olarak (Klozapin tedavisi gören hastaların yaklaşık 3000'de 1 vakasında) kollaps derinleşebilir ve kardiyak ve/veya respiratuvar durma, kollapsa eşlik edebilir. Böyle durumlar benzodiazepin veya diğer psikotrop ajanların birlikte kullanılması ve başlangıç titrasyon dönemi sırasında hızlı doz artışıyla beraber oluşur; çok ender durumlarda ilk dozdan sonra bile ortaya çıkar. Bu nedenlerle, Clonex alan hastaların tedaviye tıbbi denetim altında başlamaları gerekir. Özellikle tedavinin ilk iki ayında istirahat halinde kalıcı taşikardi ve/veya palpasyon, aritmi, göğüs ağrısı ve diğer belirtiler ve kalp yetmezliği (örn. açıklanamayan yorgunluk, dispne, taşipne) veya miyokard enfarktüsüne benzer semptomlar görülen hastalarda miyokardit veya kardiyomyopati şüphelenilmelidir. İstirahat halinde, artiminin eşlik ettiği kalıcı taşikardi, nefes darlığı veya kalp yetmezliği belirti ve semptomları tedavinin ilk ayı boyunca ender olarak; daha sonraki dönemlerde de çok ender olarak görülebilir. Özellikle titrasyon periyodu süresince bu belirti ve semptomların görülmesi miyokardit tanısı için acil olarak araştırma yapılmasını gerektirir. Miyokardit ve kardiyomyopati şüphelenilmesi durumunda, Clonex tedavisi derhal kesilmeli ve hasta derhal bir kardiologa sevk edilmelidir. Tedavinin ilerleyen evrelerinde aynı belirti ve semptomlar çok ender olarak ortaya çıkabilir ve kardiyomyopati ile ilişkili olabilir. İleri tetkikler yapılmalıdır ve tanı doğrulanmış ise, beklenen muhtemel fayda, muhtemel riskleri geçmediği sürece tedavi kesilmelidir.

Güvenlilik verilerinin analizi, klozapin kullanımının, tedavinin ilk iki ayı süresince, fakat bu süre ile kısıtlı olmayarak, artan miyokardit riskini beraberinde getirdiğini göstermiştir. Bazı miyokardit vakaları fatal olabilir. Klozapin kullanımı ile birlikte perikardit/perikardiyal efüzyon ve kardiyomyopati de bildirilmiş olup; bu raporlar fataliteyi de kapsamaktadır. Nezeye benzer semptomları da içine alan diğer semptomlar bu tabloya ilave edilebilir.

Klozapin ile indüklenen miyokardit veya kardiyomyopati hastalarına yeniden Clonex tedavisi uygulanmamalıdır.

Parkinson hastalarında tedavinin ilk haftaları boyunca ayakta ve istirahat halindeki kan basıncı izlenmelidir.

Doza bağlı konvülsiyonlar bildirildiğinden dolayı, epilepsi öyküsü olan hastalarda veya renal ve kardiyovasküler hastalıklarda (not: şiddetli renal ve kardiyovasküler hastalıklar kontrendikasyondur) başlangıç dozu ilk gün bir defa 12.5 mg'dır ve doz yükseltilmesi yavaş ve küçük artışlarla yapılmalıdır. Clonex tedavisi süresince yakından izlenmelidir. Böyle vakalarda doz azaltılmalı ve eğer gerekiyorsa, bir antikonvülzan tedavisine başlanmalıdır. Daha önceden kalıcı karaciğer bozukluğu olan hastalar Clonex kullanabilirler, ancak düzenli karaciğer fonksiyon testleri yapılması gereklidir. Clonex tedavisi sırasında bulantı, kusma ve/veya anoreksi gibi olası karaciğer disfonksiyon belirtileri gösteren hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Eğer değerlerin yükselmesi klinik olarak anlamlıysa (UNL 3 katından fazlaysa) veya sarılık belirtileri varsa, Clonex tedavisi kesilmelidir. Tedaviye ancak karaciğer fonksiyon testleri normale döndüğünde devam edilmelidir. Bu gibi durumlarda, ilaçla tedaviye yeniden başlandıktan sonra karaciğer fonksiyonu yakından takip edilmelidir. Klozapin vücudun her yanında istenmeyen etkilere yol açabilen antikolinergik aktiviteye sahiptir. Prostat hipertrofisi veya dar açılı glokom varlığında özellikle dikkatli olunması gerekmektedir. Olasılıkla antikolinergik özellikleri nedeniyle Clonex tedavisine, barsaklardaki peristaltik hareketlerde kabızlıktan barsak tıkanmasına, parolitik ileus'a kadar değişebilen çeşitli şiddet derecelerinde bozukluklar eşlik edebilir. Bunlar ender vakalarda ölümle sonuçlanmıştır. Kabızlığa neden olduğu bilinen ilaçları bir arada alan (özellikle antipsikotikler, antidepressanlar ve antiparkinson ilaçları gibi antikolinergik etkili ilaçlar), geçmişinde kolon rahatsızlığı veya bu durumu alevlendirebilen alt abdominal operasyon geçirmiş hastalara özellikle dikkat edilmelidir. kabızlığın teşhis edilmesi ve etkin olarak tedavi edilmesi çok önemlidir.

Clonex tedavisi sırasında hastalarda tedavinin ilk 3 haftası içinde vücut sıcaklığı geçici olarak 38°C'nin üzerine çıkabilir. Bu ateş genellikle selimdir. Bazen beyaz kan hücresi sayısının artış veya azalışı ile bağlantılı olabilir. Ateşli hastalar altta yatan bir infeksiyon veya agranülositoz gelişmesi olasılığını ortadan kaldırmak açısından dikkatle takip edilmelidirler. Yüksek ateşin bulunduğu durumlarda, Nöroleptik Malign Sendrom (NMS) olasılığı da düşünölmelidir.

Klozapin ile tedavi süresince daha önce hiperglisemi görölmeyen hastalarda ender olarak, bazen ketoasidoz/hiperosmolar komaya yol açan ciddi hiperglisemi bildirilmiştir. Klozapin kullanımına bağlı, nedensel bir ilişki henüz kurulmamış olmakla beraber klozapinin kesilmesi ile birçok hastada glikoz seviyesi normale dönmüştür ve yeniden verilmesi durumunda birkaç vakada hipergliseminin nüksetmesine neden olmuştur. Diabetes mellitus hastalarında

klozapinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Daha önce hiperglisemi görülmeyen hastalarda bozulmuş glukoz toleransı, bazen fatal olabilen ciddi hiperglisemi, ketoasidoz ve hiperosmolar koma ender olarak bildirilmiştir. Klozapin alan hastalarda polidipsi, poliüri, polifaji veya zayıflık gibi hiperglisemi semptomları ortaya çıktığında hastalıkta alevlenme olduğu akla gelmelidir. Tedavi sonucu anlamlı hiperglisemi durumunun tıbben etkin olarak kontrolünün başarısız olduğu hastalarda Clonex tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

Prediyabetik bir durumun ortaya çıkarılması ya da önceden var olan diyabetin şiddetlenmesi olasılığı ve glukoz dengesinde hafif bozulmayla sonuçlanan metabolik dengenin değişmesi riski vardır.

Clonex sedasyona ve kilo almaya neden olabileceğinden, tromboembolizm riskini arttırmamasından dolayı hastaların hareketsiz kalmasına izin verilmemelidir.

Yaşlılarda kullanımı

Yaşlı hastalarda tedaviye düşük doz ile başlanması önerilir (ilk gün bir kez 12.5 mg doz verilir) ve sonraki doz artışı 25 mg/gün ile sınırlanır.

Klozapin ile yapılan klinik çalışmalarda, tedaviye yanıtın daha genç hastalardakinden farklı olduğunu saptamaya yeterli olacak sayıda 65 yaş ve üzerinde hasta yer almamaktadır.

Klozapin tedavisi sırasında ortostatik hipotansiyon gelişir ve süreklilik gösterebilen taşikardi bildiren raporlar mevcuttur. Özellikle kardiyovasküler sorunları olan yaşlı hastalar, bu etkilerin gelişmesine daha elverişli olabilir.

Yaşlı hastalar ayrıca Clonex'in idrar retansiyonu ve kabızlık gibi antikolinergik etkilerine de duyarlı olabilir.

Diğer yeni nesil (atipik) antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi bu ilaçla da demansı olan yaşlı hastaların psikozlarında kullanıldığında serebrovasküler olaylar, enfeksiyon, kalp yetmezliği ile ani ölüm vb. nedenlerle ölüm riskinde artışa neden olma olasılığı taşımaktadır.

4.5 Diğer Tıbbi Ürünler ile Etkileşim ve Diğer Etkileşim Şekilleri

Clonex miyelosupresif ilaçlarla (myelosupresif özellik gösteren uzun etkili depo antipsikotikler dahil) beraber kullanılmamalıdır.

Klozapin alkolün, MAO inhibitörlerinin ve narkotikler, antihistaminikler ve benzodiazepinler gibi diğer MSS üzerinde depresif etkiye sahip bileşiklerin etkilerini arttırabilirler.

Benzodiazepinler veya diğerk psikotropik ajanlarla beraberce kullanıldığında dolaşım kollapsı riski artabileceğinden özel dikkat gösterilmesi tavsiye edilir. Bu hastalarda ender durumlarda ciddi kardiyak ve/veya solunum arresti görülebilir.

Aditif etkilerin oluşma olasılığı nedeniyle hipotansif, antikolinerjik veya solunum depresyonuna neden olabilecek ajanlarla beraberce kullanımının söz konusu olduğu durumlarda çok dikkatli olunmalıdır.

Klozapin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan warfarin gibi ilaçlarla beraber kullanıldığında o ilacın plazma konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. Bu durum da advers etkilerle sonuçlanabilir. Bunun tersi olarak proteinlere bağlı Klozapin'in proteinlere yüksek oranda bağlı diğerk ilaçlar tarafından yerinin alınmasına bağlı olarak advers etkiler ortaya çıkabilir.

Klozapin sitokrom P450 1A2 ve muhtemelen küçük oranda P450 2D6 izoenzimine bağlanır ve kısmen bu enzim tarafından metabolize edilir. Aynı enzime afinitesi olan ajanlarla beraberce kullanıldığında Klozapin'in veya beraberinde kullanılan ajanın plazma düzeyi artış veya azalma gösterebilir.

İstenmeyen etkileri önlemek amacıyla klozapin dozunun azaltılması gerekebilir.

Şu ana dek antidepresif ajanlar, fenotiyazinler ve tip Ic antiaritmik ajanlar gibi sitokrom P450 2D6 izoenzimine bağlandığı bilinen diğerk bileşiklerle Klozapin'in klinik anlam taşıyan bir etkileşimi olduğuna dair bulgu mevcut değildir. Ancak teorik olarak Klozapin'le beraberce kullanıldıklarında plazma düzeyinin artması beklenebilir. Bu ilaçları kombine kullanımda normalden daha düşük dozda vermek gerekebilir.

Kafein alımı ile klozapinin plazma konsantrasyonu arttığından ve 5 günlük kafeinden arınmış periyotta yaklaşık %50 azaldığından klozapinin doz değişimi kafein içme alışkanlığında değişim olmasına göre ayarlanmalıdır.

Sigaranın ani kesildiği vakalarda plazma klozapin konsantrasyonu artabilir ve istenmeyen etkilerde artış gözlenebilir.

Simetidin ile aynı anda kullanıldığında klozapinin plazma düzeyi yükselir ve istenmeyen etkiler gözlenir.

Fluoksetin ve Fluvoksamin ile birlikte Clonex kullanan hastalarda Klozapin'in plazma düzeyinin arttığı bildirilmiştir (sırasıyla 2 ve 10 kata kadar)

Berberce kullanılan Karbamazepin'in kullanımına son verilmesi durumunda Klozapin'in plazma düzeyi yükselir.

Fenitoin ile beraberce kullanıldığında Klozapin'in plazma düzeyinde görülen düşüş normalde etkin olan dozda daha az etki görülmesiyle sonuçlanır.

Lityum veya MSS'nin aktive eden diğer ajanlarla Clonex beraberce kullanımı durumunda nöroleptik malign sendrom (NMS) görülme riski artar.

Klozapin'in noradrenolitik etkisinin bir sonucu olarak, noradrenalin'in ve diğer alfa-adrenerjik etkili ajanların kan basıncını yükseltici etkisi azaltılabilir. Adrenalin'in kan basıncını yükseltici etkisini tersine çevirebilir.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Gebelik kategorisi: B

Genel Tavsiye

Gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin sınırlı sayıda veri vardır. Clonex'in fetusun / yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

(bkz. Kısım 5.3)

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Clonex dışında antipsikotikler ile tedavi gören bazı kadın hastalarda amenore görülebilir. Başka antipsikotiklerden Clonex'e geçilmesi sonucu olarak, normal menstrasyona dönüş olabilir. Bu nedenle hamile kalma potansiyeli olan kadınlarda doğum kontrolü yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik Dönemi

Hayvanlarda teratojeniteye ve toksisiteye rastlanmamıştır. Plasentaya geçer. Yeterli kontrollü insan çalışması olmadığı için, gebelik döneminde kullanımında fetüse zarar verdiğine dair vaka bildirimini yoktur. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon Dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, klozapinin anne sütüne geçtiğini ve yeni doğan bebeğin üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Bu nedenle Clonex emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (fertilite)

İnsan dozunun yaklaşık 2 – 4 katı ile sıçan ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmış olup, klozapin kullanımına bağlı fertilitede azalma ya da fetusa zarar vermeye ilişkin hiçbir kanıt gözlenmemiştir.

4.7 Araç ve Makine Kullanımı Üzerindeki Etkiler

Özellikle tedavinin ilk haftalarında Clonex'in sedasyona neden olması ve epilepsi eşiğini düşürmesi nedeniyle araç ya da makine kullanımından kaçınılmalıdır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Hematolojik etkiler

Clonex tedavisine bağlı ve ağır olabilecek yan etkilerden biri agranülositozdur. Bu risk göz önünde tutularak, Clonex kullanımı tedaviye dirençli ve düzenli hematolojik tetkikleri yapılan hastalarla sınırlı olmalıdır. Agranülositoz, görülme sıklığı ile ilgili çok sayıda klinik veri vardır:

Agranülositoz, mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ten düşük olması şeklinde tanımlanmıştır. Klozapin ile yapılan piyasaya çıkış öncesi klinik çalışmalarda 1743 hastanın 15'inde oluşan agranülositoza dayanarak bir yıllık kümülatif insidans yaklaşık %1,3 olarak hesaplanmıştır. Agranülositoz vakalarının %88'i tedavinin özellikle ilk 18 haftalık döneminde gözlenmektedir. Diğer bir çalışmaya göre, 1989-2001 yılları arasında 0-18 haftalık tedavi periyodunda haftada 100000 hastada agranülositoz görülme insidansı 32 iken; 19-52 hafta arasında 2,3; 53 hafta ve üzeri için 1.8'dir. Kümülatif agranülositoz insidansı (0-11,6 yıl 1989 ve 2001 yılları arasında), %0,78'dir. Bu çalışmaya göre, vakaların çoğunluğu (yaklaşık %70'i) tedavinin ilk 18 haftasında meydana gelmiştir.

Hesaplanan agranülositoz insidansı

Tedavi süresi	Gözlem süresindeki 100000 kişi-hafta¹ başına agranülositoz insidansı
0-18. haftalar	32.0
19-52. haftalar	2.3
53. ve sonrasındaki haftalar	1.8

¹ Kişi-zaman, agranülositoz tecrübe etmeden önce klozapin kullanan birim zamandaki birey toplamıdır. Örneğin 100000 kişi-hafta, 100 hafta kayıt edilmiş 1000 hastayı veya 500 hafta kayıt edilen 200 hastayı ifade edebilir.

Agranülositoz durum normalde tedavinin doğrudan sonlandırılmasıyla ortadan kalkar, fakat sepsis nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilecek bir agranülositozis de gelişebilir.

Hayati tehdit edici agranülositoz gelişimini önlemek için ilacı kesmek gerektiğinden lökosit ölçümlerinin (bkz. 4.4) düzenli olarak yapılması zorunludur.

Özellikle tedavinin ilk haftalarında nedeni bilinmeyen lökositoz ve/veya eozinofili meydana gelebilir. Clonex seyrek olarak anemi ve çok nadiren trombositopeniye neden olabilir.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Kilo artışı

Seyrek: Bozulmuş glikoz toleransı, şiddetlenmiş diyabet

Çok seyrek: Ketoasidoz, hiperosmolar koma, ciddi hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi

Clonex tedavisinin kesilmesinden sonra hastaların çoğunda glukoz seviyeleri normale dönmüştür ve birkaç vakada tedaviye tekrar başlanıldığında hiperglisemi tekrarlamıştır. Bir çok hastanın insüline bağlı olmayan diabetes mellitus risk faktörleri olmasına rağmen, bilinen risk faktörleri olmayan hastalarda da hiperglisemi bildirilmiştir.

Psikiyatrik bozukluklar

Seyrek: Huzursuzluk ajitasyon

Merkezi sinir sistemi

Bildirilmiş istenmeyen etkiler içerisinde en sık karşılaşılanlar yorgunluk, uykusuzluk ve sedasyondur. Sersemleme ve baş ağrısı da gözlenebilir.

“Diken ve dalga komplekslerinin” oluşumunu da içeren EEG değişikliklerine neden olabilir.

Doza bağımlı olarak konvülsiyon eşiği düşebilir ve dolayısıyla miyoklonik kasılmalar veya jeneralize konvülsiyonlar başlayabilir. Böyle hallerde Klozapin dozu düşürülmeli ve gerekirse antikonvülzan tedavisine başlanmalıdır. Kemik iliği fonksiyonlarında depresyona neden olma potansiyelinden dolayı karbamazepin kullanımından kaçınılmalıdır.

Antikonvülzif ajanlar kullanılmaya başlanmadan önce Klozapin ile farmakokinetik etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

Klozapin çok nadiren konfüzyon, bitkinlik, ajitasyon veya delirium oluşumuna katkıda bulunabilir. Klasik nöroleptik ajanlara kıyasla genellikle daha hafif seyreden ekstrapiramidal

yan etkiler meydana gelebilir. Bildirilmiş yan etkiler arasında rijidite, tremor ve akatizi olmakla beraber akut distoni Klozapin'in bilinen bir yan etkisi değildir.

Nadiren tardif diskinezi bildirilmiştir. Böyle vakaların çoğunda bu yan etki daha önce kullanılan antipsikotik ajanın kullanımına son verilmesinden hemen sonra meydana gelmiştir. Lityum veya diğer SSS'ni aktive eden ajanlarla beraber veya tek başına Clonex® 25 mg Tablet kullanan bazı vakalarda nöroleptik malign sendrom görüldüğü bildirilmiştir.

Otonom sinir sistemi

Ağız kuruluğu, uyum bozuklukları, terleme ve vücut sıcaklığı bozuklukları (en çok 38°C'ye kadar) bildirilmiştir. Tükürük salgısında artış teorik olarak açıklanamayan, fakat sık karşılaşılan bir yan etkidir.

Kardiyovasküler sistem

Özellikle tedavinin ilk haftalarında, senkopla ile beraber veya senkop olmadan seyreden taşikardi ve postural hipotansiyon görülebilir. Çok ender olarak dolaşım kollapsı bildirilmiştir. EKG değişimleri ve nadiren de bazen ölümlle sonuçlanan şiddette aritmi, perikardit ve miyokardit (eozinofili ile beraber veya tek başına) gibi kardiyak yan etkiler oluşabilir. Clonex kullanımını sırasında spesifik olmayan semptomların görülmesi halinde miyokardit varlığından şüphe edilmelidir ve bu durum kanıtlanırsa Clonex tedavisi kesilmelidir. Çok ender olarak kardiyomiyopati ve kalp durması yapabilir.

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipertansiyon, postural hipotansiyon, senkop

Seyrek: Tromboembolizm

Solunum sistemi

İzole vakalarda dolaşım kollapsı ile birlikte olan veya olmayan solunum depresyonu veya durması görülebilir (Uyarılar/Önleme bölümüne bakınız). Nadiren disfajisi olan hastalarda veya akut doz aşımının sonucu olarak alınan yiyeceğin aspire edilmesi görülebilir.

Gastro-intestinal sistem

Bulantı, kusma, kabızlık ve nadiren ileus görülebilir. Karaciğer enzimlerinde artış ve nadiren kolestaz bildirilmiştir.

Nadiren Clonex tedavisi sırasında aspirasyona neden olan bir disfaji tablosuyla karşılaşılabılır. Seyrek olarak, akut pankreatit gözlenebilir.

Hepatobiliyar bozukluklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde yükselme

Seyrek: Hepatit, kolestatik sarılık, pankreatit

Çok seyrek: Fulminan hepatik nekroz

Cilt ve subkutan doku bozuklukları

Çok seyrek: Cilt reaksiyonları

Genito-üriner sistem

İdrar tutamama ve idrar retansiyonu ile bazı vakalarda priapizm bildirilmiştir. İzole vakalarda Klozapin tedavisi ile ilişkili akut intertisiyel nefrit bildirilmiştir.

Genel yan etkiler

Tedavinin özellikle ilk haftalarında selim hipertermi oluşabilir.. Nadiren hiperglisemi gözleendiği bildirilmiştir.

Klozapin ile ilgili olarak ortaya çıkan istenmeyen etkiler Tablo 1’de sıklık derecesine göre listelenmiştir.

Istenmeyen etkileri sıralarken kullanılan sıklık dereceleri aşağıda belirtildiği şekildedir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Tablo 1

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın	<ul style="list-style-type: none">• Lökositoz, eozinofili
Yaygın olmayan	<ul style="list-style-type: none">• Agranülositoz
Seyrek	<ul style="list-style-type: none">• Anemi
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none">• Trombositopeni
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	

Yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Kilo artışı
Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Bozulmuş glikoz toleransı, şiddetlenmiş diyabet
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Ketoasidoz, hiperosmolar koma, ciddi hiperglisemi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi
Psikiyatrik bozukluklar	
Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Huzursuzluk ajitasyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Yorgunluk • Uykusuzluk • Sedasyon • Sersemleme • Hipersalivasyon
Yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Baş ağrısı • Konvülsiyon / miyoklonik kasılmalar / jeneralize konvülsiyonlar • Ekstrapiramidal yan etkiler • Rijidite • Tremor • Akatizi • Ağız kuruluğu • Terleme • Vücut sıcaklığı bozuklukları
Yaygın olmayan	<ul style="list-style-type: none"> • Nöroleptik malign sendrom
Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Konfüzyon • Bitkinlik • Ajitasyon / delirium
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Tardif diskinezi
Kardiyak hastalıkları	
Çok yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Taşikardi
Yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Senkop • Postural hipotansiyon

	<ul style="list-style-type: none"> • EKG değişimleri
Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Dolaşım kolapsı • Aritmi • Perikardit • Miyokardit
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyomiyopati • Kalp durması
Vasküler bozukluklar	<ul style="list-style-type: none"> •
Yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertansiyon, postural hipotansiyon, senkop
Seyrek:	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolizm
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Yiyeceğin aspire edilmesi
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Solunum depresyonu veya durması
Gastrointestinal hastalıkları	
Çok yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Kabızlık
Yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Bulantı • Kusma • Karaciğer enzimlerinde artış
Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Kolestatik • Disfaji • Akut pankreatit
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • İleus
Hepatobiliyer bozukluklar	
Yaygın	<ul style="list-style-type: none"> • Karaciğer enzimlerinde yükselme
Seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatit, kolestatik sarılık, pankreatit
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none"> • Fulminan hepatik nekroz
Cilt ve subkutan doku bozuklukları	

Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none">• Cilt reaksiyonları
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın	<ul style="list-style-type: none">• İdrar tutamama• İdrar retansiyonu
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none">• Priapizm• Akut intertisiyel nefrit
Genel yan etkiler	
Yaygın	<ul style="list-style-type: none">• Selim hipertermi
Çok seyrek	<ul style="list-style-type: none">• Hiperglisemi

4.9 Doz Aşımı ve Tedavisi

İstemli veya kazara akut Clonex doz aşımı durumlarında bugüne kadar bildirilen mortalite %12'dir. Ölümün çoğu 2000 mg'ın üstündeki dozlarda görülmüştür ve kalp yetmezliği ve aspirasyon pnömonisi ile birlikte. 10000 mg'lık dozdan sonra girdiği doz aşımı tablosundan kurtulan hastalar da bulunmaktadır. Ancak, bazı erişkinlerde ve özellikle de daha önce klozapin kullanmamış hastalarda 400 mg gibi düşük dozlardan sonra hayatı tehdit eden koma ve bir vakada da ölüm görülmüştür. Küçük çocuklarda 50 mg – 200 mg'lık dozların alınması ölümcül olmayan ağır sedasyon ve koma ile sonuçlanmıştır.

Semptomları:

Ağız kuruluğu, deri kuruluğu, uykusuzluk, letarji, koma, arefleksi, konfüzyon, ajitasyon, deliryum, hallüsinasyonlar, ekstrapiramidal semptomlar, hiperrefleksi, tükürük salgısı artışı, midriazis, uyum bozuklukları, vücut sıcaklığı bozuklukları, taşikardi, hipotansiyon, kollaps, kardiyak aritmi, aspirasyon pnömonisi, dispne, solunum depresyonu veya yetersizliği.

Clonex ile beraber alkol veya diğer psiko-aktif ilaçların kullanımı daha şiddetli semptomların oluşmasına neden olabilir.

Tedavisi:

Gastrik lavaj yapılmalı ve/veya ilacın alımını takiben 6 saat içinde aktif kömür verilmelidir. Klozapin'in yaygın biçimde proteinlere bağlanmasından dolayı hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz yapılması pek etkili değildir.

Kalp monitorizasyonu altında semptomatik tedavi, solunumun dikkatle izlenmesi, elektrolit asit-baz dengesinin kontrolü gerekir. Hipotansiyonun daha da artmasına neden olabileceğinden hipotansif vakaların adrenalini veya adrenalini türevleriyle tedavisinden kaçınılmalıdır (revers adrenalini etkisi).

Sonradan olabilecek reaksiyonlar açısından minimum 5 gün tıbbi gözetim gerekmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik Grup: Diazepinler, Oksazepinler ve Tiyazepinler

ATC Kodu: N05AH02

Farmakolojik deneylerde Klozapin'in katelepsiye neden olmadığı veya Apomofin ya da Amfetamin'den kaynaklanan stereotip davranışları önlemediği tespit edilmiştir. D₁, D₂, D₃ ve D₅ dopamin reseptörlerinde zayıf bir blokaj etkisi göstermekle beraber, D₄ reseptörlerinde yüksek potense sahiptir. Ayrıca, adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik ve serotonerjik reseptörler üzerinde antagonist etki gösterir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

Oral uygulamasını takiben Klozapin'in % 90 ila % 95'i absorbe olur. Bu oran gıda alımından etkilenmez. Klozapin sonuçta % 50 - % 60 mutlak biyoyararlanım gösterecek düzeyde ilk geçiş metabolizmasına uğrar.

Dağılım:

Kararlı durumda günde 2 kez verildiğinde , maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık olarak 2.1 saatte (sınırları 0.4 – 4.2 saat) ulaşılır. Dağılım hacmi ise 1.6 l/kg'dır. Serum proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 97'dir.

Biyotransformasyon:

Klozapin'in tamamına yakını atılmadan önce metabolize olur. Sadece desmetil metaboliti limitli aktiviteye sahiptir. Bu aktivite nispeten zayıf ve kısa süreli olmasının yanısıra Klozapin'e benzer bir aktivitedir. Fakat daha zayıf ve kısa süreli etki gösterir.

Eliminasyon:

Uygulanan dozun yaklaşık % 50'i idrardan ve % 30'u ise feçesten metabolitleri halinde itrah edilir.

75 mg'lık tek doz uygulamadan sonra Klozapin'in ortalama eliminasyon yarı ömrü 8 saattir (sınırları:4-12 saat), günde iki kez uygulanan 100 mg'lık doz ile kararlı duruma erişildikten sonra ortalama eliminasyon yarı ömrü 12 saattir (sınırları:4-66 saat). Klozapin'in tek doz ve çoklu doz uygulamaları karşılaştırıldığında, çoklu doz uygulamasından sonra eliminasyon yarı ömrünün belirgin bir şekilde artması farmakokinetiğinin konsantrasyona bağımlı olması olasılığına işaret etmektedir.

Doğrusallık:

Bununla birlikte günde iki kez verilen 37.5 mg, 75 mg ve 150 mg'lık doz uygulamalarının kararlı durumda plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan Eğri Altı Alan (EAA), doruk ve minimum plazma konsantrasyonlarında dozla orantılı olan artışlara neden olduğu gösterilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel (üreme toksitesi için, bölüm 4.6'ya bakınız) ile ilgili olarak yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanarak prelinik veriler, klozapin etkin maddesinin insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi**

Laktoz monohidrat

Povidon

Prejelatinize nişasta

Mısır nişastası

Talk

Kolloidal anhidr silika

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

3 yıl

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Clonex® 100 mg Tablet, PVC/PVDC/aluminyum blisterler içerisinde, 50 tabletlik olarak ambalajlanmıştır.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Herhangi bir kullanılmamış ürün veya atık materyal lokal gereksinimler doğrultusunda imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Genthon BV

Microweg 22

6545 CM Nijmegen -Hollanda lisansı ile ;

ADEKA İlaç Ve Kimyasal Ürünler Sanayi Ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No. 88

55020 – Samsun

Tel : (0362) 431 20 16 (Fabrika)

(0362) 432 96 85 (Fabrika)

(0362) 435 91 57 (Merkez)

(0212) 365 08 00 (Genel Müdürlük)

Fax : (0362) 431 96 72 (Fabrika)

(0212) 365 08 08 (Genel Müdürlük)

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

201/100

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.02.2003

Ruhsat yenileme tarihi : 18.11.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-