NOVARTIS

قد يؤدي ليبونكس إلى نُدرة الخلايا الحُبيبية. لذلك يجب أن يقتصر استعماله على:

- **مرضى الفصام غير المستجيبين أو غير المتحملين للأدوية التقليدية المضادة للذهان، أو مرضى الفصام أو مرضى الاضطراب الفصامي الوجداني الذين لديهم مخاطرة بحدوث سلوك انتحاري متكرر (انظر تحت بند دواعي الاستعمال)**
- **الذين لديهم عند البداية أعداد خلايا الدم البيضاء طبيعية (خلايا الدم البيضاء (WBC) ≥ ٣٥٠٠/ مم^{٣} (≥ ٣,٥ × ١٠^{٩}/ لتر)، وكذلك العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) ≥ ٢٠٠٠/ مم^{٣} (≥ ٢,٠ × ١٠^{٩}/ لتر)).**
- **والذين يمكن أن تُقاس لديهم بصفة دورية أعداد خلايا الدم البيضاء والأعداد المطلقة للخلايا المتعادلة كما يلي: أسبوعياً خلال الـ ١٨ أسبوع الأولى من العلاج، وعلى الأقل كل ٤ أسابيع بعد ذلك طوال مدة العلاج. يجب أن تستمر المراقبة طوال مدة العلاج ولمدة ٤ أسابيع بعد الانتهاء تماماً من استعمال ليبونكس (انظر تحت بند التحذيرات والاحتياطات).**

يجب على الأطباء المعالجين أن يلتزموا تماماً بإجراءات الأمان المطلوبة. في كل استشارة، يجب تذكير المريض الذي يتلقى ليبونكس بأن يتصل بطبيبه المعالج فوراً إذا بدأ يحدث لديه أي نوع من العدوى. يجب الالتفات بصفة خاصة للشكاوى الشبيهة بالأنفلونزا مثل الحمى أو احتقان الحلق وللدلائل الأخرى التي تُشير إلى العدوى، والتي قد تدل على نقص الخلايا المتعادلة (انظر تحت بند التحذيرات والاحتياطات).

يجب أن يُصرَف ليبونكس تحت إشراف طبي دقيق طبقاً للتوصيات الرسمية (انظر تحت بند التحذيرات والاحتياطات).

ليبونكس(م)

عامل مضاد للذهان

الوصف والتركيب

الأقراص ٢٥ مجم: يحتوي كل قرص على ٢٥ مجم كلوزابين.
الأقراص ١٠٠ مجم: يحتوي كل قرص على ١٠٠ مجم كلوزابين.

الشكل الصيدلاني

أقراص. الأقراص المحززة يمكن تقسيمها إلى نصفين متساويين.

المادة الفعالة

كلوزابين
هناك تركيزات معيَّنة من الجرعة قد تكون غير متوافرة في جميع البلاد.

الجزء الفعال

كلوزابين

السواغات

أقراص ليبونكس: ستيارات ماغنسيوم؛ سيليكا، غروانية لامائية؛ بوفيدون، تلك؛ نشا ذرة؛ لاكتوز مونوهيدرات.
قد تتفاوت الصيغ الصيدلانية من بلد لآخر.

دواعي الاستعمال

- **الفصام المقاوم للعلاج**

يوصى باستعمال ليبونكس في مرضى الفصام المقاوم للعلاج، أي مرضى الفصام غير المستجيبين أو غير المتحملين لمضادات الذهان التقليدية.
يتم تعريف **عدم الاستجابة** بأنها عدم حدوث تحسن إكلينيكي مناسب رغم استعمال جرعات مناسبة من دوائين على الأقل من مضادات الذهان الموجودة في الأسواق لفترة زمنية كافية.
يتم تعريف **عدم التحمُّل** بأنه عدم إمكانية تحقيق الفائدة الإكلينيكية المناسبة باستخدام مضادات الذهان التقليدية نظراً لحدوث تفاعلات مناوئة عصبية شديدة وغير قابلة للعلاج (آثار جانبية خارج هرمية أو عسر حركة آجل).

- **مخاطرة السلوك الانتحاري المتكرر**

يوصى باستعمال ليبونكس لتقليل مخاطرة السلوك الانتحاري المتكرر في مرضى الفصام أو مرضى الاضطراب الفصامي الوجداني الذين يتقرر أن لديهم مخاطرة مزمنة بالسلوك الانتحاري المتكرر، بناء على تاريخهم وحالتهم الإكلينيكية الحديثة. والمقصود بالسلوك الانتحاري هو الأفعال التي يعرِّض بها المريض نفسه بدرجة عالية للوفاة.

الجرعة وطريقة الاستعمال

معلومات عن الجرعة

يجب ضبط الجرعة بطريقة فردية. في كل مريض يجب استعمال أدنى جرعة فعالة. يجب معايرة الجرعة بحذر مع تقسيم الجرعة لتقليل مخاطر انخفاض ضغط الدم، والنوبات، والتسكين.
يجب أن يقتصر بدء إعطاء ليبونكس على المرضى الذين لديهم عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) ≥ ٣٥٠٠/ مم^{٣} (≥ ٣,٥ × ١٠^{٩}/ لتر) والعدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) ≥ ٢٠٠٠/ مم^{٣} (≥ ٢,٠ × ١٠^{٩}/ لتر)، وفي إطار الحدود الطبيعية القياسية.
يوصَى بتعديل الجرعة في المرضى الذين يتلقون أيضاً مستحضرات دوائية تتآثر حرائكها الدوائية مع كلوزابين، مثل مركبات البنزوديازيبين، أو المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين (انظر تحت بند **التآثرات**).

طريقة الاستعمال

يتم إعطاء ليبونكس عن طريق الفم.

التحويل من علاج سابق مضاد للذهان إلى ليبونكس

يوصى بصفة عامة بعدم الجمع بين ليبونكس وبين الأدوية الأخرى المضادة للذهان. عند البدء في استعمال ليبونكس في مريض يتلقى علاجاً بالفم مضاداً للذهان، يوصى بتقليل جرعة الأدوية الأخرى المضادة للذهان أو وقفها من خلال خفضها تدريجياً. بناء على الظروف الإكلينيكية، يجب على الطبيب المعالج أن يقرر ما إذا كان سيوقف الدواء الآخر المضاد للذهان أم لا، قبل البدء في استعمال ليبونكس.

الفصام المقاوم للعلاج

بدء العلاج

يتم البدء في إعطاء ليبونكس بالجرعة ١٢,٥ مجم (نصف قرص ٢٥ مجم) مرة أو مرتين في اليوم الأول، يليه قرص أو قرصان ٢٥ مجم في اليوم الثاني. إذا أمكن تحمل هذه الجرعة بشكل جيد، يمكن بعد ذلك زيادة الجرعة اليومية ببطء بزيادات مقدارها ٢٥ مجم إلى ٥٠ مجم لغرض تحقيق مستوى جرعة يصل إلى ٣٠٠ مجم/ يوم خلال ٢ إلى ٣ أسابيع. بعد ذلك، إذا لزم الأمر، يمكن زيادة الجرعة اليومية بزيادات مقدارها ٥٠ مجم إلى ١٠٠ مجم على فترات نصف أسبوعية، أو يُفضل على فترات أسبوعية.

نطاق الجرعة العلاجية

في معظم المرضى، يمكن توقع الفاعلية المضادة للذهان باستخدام ٣٠٠ إلى ٤٥٠ مجم/ يوم تُعطى في شكل جرعات مقسَّمة. بعض المرضى يمكن علاجهم بجرعات أقل، وبعض المرضى قد يحتاجون إلى جرعات تصل إلى ٦٠٠ مجم/ يوم. يمكن تقسيم الجرعة اليومية الإجمالية إلى أجزاء غير متساوية، على أن يؤخذ الجزء الأكبر عند النوم.

الجرعة القصوى

للحصول على الفائدة العلاجية الكاملة، قد يحتاج مرضى قليلون إلى جرعات أكبر، وفي هذه الحالة يُسمَح بزيادات معقولة (لا تزيد عن ١٠٠ مجم) حتى ٩٠٠ مجم/ يوم. غير أنه يجب أن يوضع في الاعتبار احتمال زيادة التفاعلات المناوئة (لا سيما النوبات) مع الجرعات التي تزيد عن ٤٥٠ مجم/ يوم.

الجرعة الاستمرارية

بعد تحقيق الفائدة العلاجية القصوى، يمكن أن يحافظ العديد من المرضى على فاعلية العلاج بجرعات أقل. لذلك يوصى بإجراء المعايرة التنازلية بحذر. يجب أن يستمر العلاج لمدة ٦ شهور على الأقل. إذا كانت الجرعة اليومية لا تزيد عن ٢٠٠ مجم، قد يكون من المناسب إعطاؤها مرة واحدة يومياً في المساء.

إنهاء العلاج

في حالة التخطيط لوقف استعمال ليبونكس، يوصى بخفض الجرعة تدريجياً على مدى فترة أسبوع واحد إلى أسبوعين. إذا لزم وقف العلاج فجأة (مثلاً بسبب نقص خلايا الدم البيضاء) يجب أن يوضع المريض تحت المراقبة الدقيقة من جهة انتكاس أعراض الذهان، ومن جهة الأعراض المتعلقة بالارتداد الكوليني (انظر تحت بند **التحذيرات والاحتياطات**).

استئناف العلاج

في المرضى الذين تزيد لديهم الفترة المنقضية منذ آخر جرعة من ليبونكس عن يومين، يتم استئناف العلاج بجرعة ١٢,٥ مجم (نصف قرص ٢٥ مجم) مرة واحدة أو مرتين في اليوم الأول. إذا أمكن تحمُّل هذه الجرعة بشكل جيد، يكون من الممكن معايرة الجرعة حتى المستوى العلاجي بأسرع مما هو موصى به في العلاج الابتدائي. غير أنه في أي مريض تعرَّض من قبل لتوقف التنفس أو القلب مع الجرعة الابتدائية (انظر تحت بند **التحذيرات والاحتياطات**)، ولكنه تمكن بعد ذلك من الوصول بنجاح إلى الجرعة العلاجية، يجب توخي الحذر الفائق عند إعادة معايرة الجرعة.

تقليل مخاطرة السلوك الانتحاري في مرضى الفصام والاضطراب الفصامي الوجداني

توصيات الجرعة وطريقة الاستعمال المذكورة في البند السابق (الجرعة وطريقة الاستعمال) بشأن استعمال ليبونكس في مرضى الفصام المقاوم للعلاج، يجب اتباعها أيضاً عند علاج مرضى الفصام أو الاضطراب الفصامي الوجداني الذين لديهم مخاطرة بحدوث سلوك انتحاري متكرر.
يوصَى بإعطاء دورة علاجية من ليبونكس لمدة سنتين على الأقل للحفاظ على خفض مخاطرة السلوك الانتحاري. يوصَى بإعادة تقييم مخاطرة السلوك الانتحاري لدى المريض بعد سنتين من العلاج وبعد ذلك يُعاد النظر على فترات منتظمة في قرار استعمال ليبونكس، بناء على تقييمات دقيقة لمخاطرة السلوك الانتحاري لدى المريض أثناء العلاج.

فئات خاصة من المرضى

الاضطرابات القلبية الوعائية

في المرضى الذين يعانون من اضطرابات قلبية وعائية (ملحوظة: الاضطرابات القلبية الوعائية الشديدة هي من موانع الاستعمال) يجب أن تكون الجرعة الابتدائية ١٢,٥ مجم مرة واحدة في اليوم الأول، ويجب أن تكون الزيادة في الجرعة بطيئة وبمقادير صغيرة.

الضعف الكلوي

في مرضى الضعف الكلوي الطفيف إلى المتوسط، يجب أن تكون الجرعة الابتدائية ١٢,٥ مجم مرة واحدة في اليوم الأول، ويجب أن تكون الزيادة في الجرعة بطيئة وبمقادير صغيرة.

الضعف الكبدي

يجب توخي الحذر عند إعطاء ليبونكس لمرضى الضعف الكبدي، وفي نفس الوقت يجب أن تُجرَى لهم بانتظام اختبارات الوظيفة الكبدية (انظر تحت بند **التحذيرات والاحتياطات**).

الأطفال

لم تُجرَ دراسات في الأطفال. لم يتم تأكيد أمان وفاعلية ليبونكس في الأطفال والمراهقين.

المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر

في المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر يوصى بأن يتم بدء العلاج بجرعة منخفضة على نحو خاص (١٢,٥ مجم تُعطى مرة واحدة في اليوم الأول)، وأن تقتصر الزيادات اللاحقة في الجرعة على ٢٥ مجم/ يوم.

موانع الاستعمال

- أن يُعرَف بوجود حساسية مفرطة تجاه كلوزابين أو تجاه أي من السواغات في ليبونكس.
- المرضى غير القادرين على إجراء اختبارات دورية للدم.
- وجود تاريخ عن نقص الخلايا الحُبيبية أو نُدرتها لسبب سُمي أو ذاتي التحسُّس (باستثناء نقص الخلايا الحُبيبية أو نُدرتها بسبب علاج كيميائي سابق).
- ضعف وظيفة النخاع العظمي.
- الصرع غير الخاضع للسيطرة.
- حالات الذهان الناتجة عن الكحول والسموم الأخرى، التسمم الدوائي، حالات الغيبوبة.
- هبوط الدورة الدموية و/أو هبوط الجهاز العصبي المركزي (CNS) لأي سبب.
- الاضطرابات الكلوية أو القلبية الشديدة (مثل التهاب عضلة القلب).
- المرض الكبدي النشط المصحوب بغثيان، أو فقدان الشهية، أو يرقان؛ المرض الكبدي المتزايد؛ الفشل الكبدي.
- الانفتال الشللي.

التحذيرات والاحتياطات

إجراء احتياطي خاص

نُدرة الخلايا الحُبيبية

نظراً لارتباط ليبونكس بنُدرة الخلايا الحُبيبية، يجب بصفة إجبارية مراعاة الإجراءات الاحتياطية التالية:

- الأدوية التي يُعرَف أن لها قدرة كبيرة على إخماد وظيفة النخاع العظمي يجب عدم استعمالها بالتزامن مع ليبونكس. كذلك يجب تجنب الاستعمال المتزامن لمضادات الذهان المتخزنة طويلة المفعول، وذلك لأن هذه الأدوية القادرة على إخماد النخاع العظمي لا يمكن إزالتها بسرعة من الجسم في الأحوال التي قد يلزم فيها ذلك، مثلاً في حالة نقص الخلايا الحُبيبية.
- المرضى الذين لديهم تاريخ عن اضطرابات أساسية بالنخاع العظمي، لا ينبغي أن يتلقوا ليبونكس إلا إذا كانت الفوائد تفوق المخاطر. هؤلاء المرضى يجب أن يُفحَصوا بدقة بواسطة أخصائي لأمراض الدم قبل البدء في استعمال ليبونكس.
- المرضى الذين لديهم نقص في عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) ناتج عن النقص العرقي الحميد للخلايا المتعادلة يجب الاعتناء بهم على نحو خاص ويمكن البدء في إعطائهم ليبونكس بعد موافقة أخصائي أمراض الدم.

يجب أن يُصرَف ليبونكس تحت إشراف طبي دقيق طبقاً للتوصيات الرسمية.

مراقبة عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) والعدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC)

يجب قياس عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) والعدد التفريقي لخلايا الدم خلال ١٠ أيام قبل بدء استعمال ليبونكس لضمان عدم إعطاء ليبونكس إلا للمرضى الذين لديهم أعداد خلايا الدم البيضاء طبيعية (WBC ≥ ٣٥٠٠/ مم^{٣} (≥ ٣,٥ × ١٠^{٩}/ لتر)) وكذلك العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC ≥ ٢٠٠٠/ مم^{٣} (≥ ٢,٠ × ١٠^{٩}/ لتر)). بعد البدء في استعمال ليبونكس، يجب قياس ومراقبة عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) والعدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) بصفة أسبوعية لمدة ١٨ أسبوع، ثم بعد ذلك مرة على الأقل كل أربعة أسابيع طوال مدة العلاج ولمدة ٤ أسابيع بعد التوقف تماماً عن استعمال ليبونكس.
يجب على الأطباء المعالجين أن يلتزموا تماماً بإجراءات الأمان المطلوبة. في كل استشارة، يجب تذكير المريض بأن يتصل بطبيبه المعالج فوراً إذا بدأ يحدث لديه أي نوع من العدوى. يجب الالتفات بصفة خاصة للشكاوى الشبيهة بالأنفلونزا مثل الحمى أو احتقان الحلق وللدلائل الأخرى التي تدل على العدوى، والتي قد تُشير إلى نقص الخلايا المتعادلة. يجب على الفور قياس العدد التفريقي لخلايا الدم إذا وُجدت أي أعراض أو علامات للعدوى.

انخفاض عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) و/أو العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC)

خلال الأسابيع الـ ١٨ الأولى من العلاج بليبونكس، إذا انخفض عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) إلى ما بين ٣٥٠٠/ مم^{٣} و ٣٠٠٠/ مم^{٣} و/ أو انخفض العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) إلى ما بين ٢٠٠٠/ مم^{٣} و ١٥٠٠/ مم^{٣}، يجب إجراء قياسات صورة الدم على الأقل مرتين في الأسبوع.
بعد ١٨ أسبوع من العلاج بليبونكس، يجب إجراء قياسات صورة الدم على الأقل مرتين في الأسبوع إذا انخفض عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) إلى ما بين ٣٠٠٠/ مم^{٣} و ٢٥٠٠/ مم^{٣} و/أو انخفض العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) إلى ما بين ١٥٠٠/ مم^{٣} و ١٠٠٠/ مم^{٣}.
بالإضافة إلى ذلك، يجب تكرار قياس عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) والعدد التفريقي للدم، إذا وُجد أثناء استعمال ليبونكس أن عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) قد انخفض انخفاضاً ملموساً عن خط البداية. وتعريف "الانخفاض الملموس" هو انخفاض دفعة واحدة بمقدار ٣٠٠٠/ مم^{٣} أو أكثر في عدد خلايا الدم البيضاء (WBC)، أو انخفاض تراكمي بمقدار ٣٠٠٠/ مم^{٣} أو أكثر خلال ثلاثة أسابيع.
يجب أن يوقف فوراً استعمال ليبونكس إذا انخفض عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) عن ٣٠٠٠/ مم^{٣} أو إذا انخفض العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) عن ١٥٠٠/ مم^{٣} خلال الـ ١٨ أسبوع الأولى من العلاج، أو إذا انخفض عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) عن ٢٥٠٠/ مم^{٣} أو إذا انخفض العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) عن ١٠٠٠/ مم^{٣} بعد الـ ١٨ أسبوع الأولى من العلاج. يجب عندئذ قياس عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) والعدد التفريقي لخلايا الدم يومياً، مع وضع المريض تحت المراقبة الدقيقة من جهة الأعراض الشبيهة بالأنفلونزا أو الأعراض الأخرى التي توحي بالعدوى. بعد وقف ليبونكس، يجب الاستمرار في مراقبة قياسات الدم إلى أن ترجع إلى مستويات خط البداية.
إذا تم وقف استعمال ليبونكس واستمر انخفاض عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) عن ٢٠٠٠/ مم^{٣} و/أو انخفض العدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) عن ١٠٠٠/ مم^{٣}، يجب الاسترشاد بأخصائي خبير في أمراض الدم لعلاج هذه الحالة. إذا أمكن، يتم إدخال المريض وحدة متخصصة في أمراض الدم بها إمكانية العزل الوقائي، وقد يلزم إعطاء المريض GM-CSF (عامل منبه لمستعمرات الخلايا الحُبيبية والخلايا البلعمية الكبيرة) أو G-CSF (عامل منبه لمستعمرات الخلايا الحُبيبية). يوصى بوقف العلاج بالعامل المنبه للمستعمرات بمجرد أن يعود عدد الخلايا المتعادلة إلى مستوى أعلى من ١٠٠٠/ مم^{٣}.

المرضى الذين أُوقف لديهم استعمال ليبونكس بسبب انخفاضات في خلايا الدم البيضاء (انظر عاليه) يجب ألا يتعرضوا مرة أخرى لليبونكس.
يوصى بتأكيد قيم صورة الدم بإجراء قياسين لصورة الدم في يومين متتاليين؛ ومع ذلك، يجب وقف استعمال ليبونكس بعد أول قياس لصورة الدم.

الجدول ١: **مراقبة الدم خلال الـ ١٨ أسبوع الأولى من استعمال ليبونكس**

عدد خلايا الدم		الإجراء المطلوب
WBC / مم^{٣} (/لتر)	ANC / مم^{٣} (/لتر)	
≥ ٣٥٠٠ (≥ ٣,٥ × ١٠^{٩})	≥ ٢٠٠٠ (≥ ٢,٠ × ١٠^{٩})	الاستمرار في استعمال ليبونكس
بين ≥ ٣٠٠٠ و < ٣٥٠٠ (≥ ٣,٠ × ١٠^{٩} و < ٣,٥ × ١٠^{٩})	بين ≥ ١٥٠٠ و < ٢٠٠٠ (≥ ١,٥ × ١٠^{٩} و < ٢,٠ × ١٠^{٩})	الاستمرار في استعمال ليبونكس، مع أخذ عينة دم مرتين في الأسبوع حتى تستقر الأعداد أو تزيد.
< ٣٠٠٠ (< ٣,٠ × ١٠^{٩})	< ١٥٠٠ (< ١,٥ × ١٠^{٩})	يوقف فوراً استعمال ليبونكس، مع أخذ عينة دم يومياً حتى يزول الاختلال في أعداد الدم، ومع مراقبة العدوى. يجب ألا يتعرض المريض للدواء مرة أخرى.

الجدول ٢: **مراقبة الدم بعد ١٨ أسبوع من استعمال ليبونكس**

عدد خلايا الدم		الإجراء المطلوب
WBC / مم^{٣} (/لتر)	ANC / مم^{٣} (/لتر)	
≥ ٣٠٠٠ (≥ ٣,٠ × ١٠^{٩})	≥ ١٥٠٠ (≥ ١,٥ × ١٠^{٩})	الاستمرار في استعمال ليبونكس
بين ≥ ٢٥٠٠ و < ٣٠٠٠ (≥ ٢,٥ × ١٠^{٩} و < ٣,٠ × ١٠^{٩})	بين ≥ ١٠٠٠ و < ١٥٠٠ (≥ ١,٠ × ١٠^{٩} و < ١,٥ × ١٠^{٩})	الاستمرار في استعمال ليبونكس، مع أخذ عينة دم مرتين في الأسبوع حتى تستقر الأعداد أو تزيد.
< ٢٥٠٠ (< ٢,٥ × ١٠^{٩})	< ١٠٠٠ (< ١,٠ × ١٠^{٩})	يوقف فوراً استعمال ليبونكس، مع أخذ عينة دم يومياً حتى يزول الاختلال في أعداد الدم، ويتم مراقبة العدوى. يجب ألا يتعرض المريض للدواء مرة أخرى.

في حالة وقف العلاج لأسباب لا تتعلق بأمراض الدم

في المرضى الذين تلقوا ليبونكس لأكثر من ١٨ أسبوعاً ثم أوقف علاجهم لأكثر من ٣ أيام ولكن أقل من ٤ أسابيع، يجب مراقبة عدد خلايا الدم البيضاء (WBC) والعدد المطلق للخلايا المتعادلة (ANC) أسبوعياً لمدة ٦ أسابيع إضافية. إذا لم توجد أي اختلالات في أعداد خلايا الدم، يمكن استئناف المراقبة على فترات لا تزيد عن ٤ أسابيع. وإذا كان العلاج بليبونكس قد توقف لمدة ٤ أسابيع أو أكثر، يجب إجراء المراقبة أسبوعياً لمدة الأسابيع الـ ١٨ التالية من العلاج (انظر تحت بند **الجرعة وطريقة الاستعمال**).

احتياطات أخرى

ارتفاع عدد خلايا الدم الحمضية

في حالة **ارتفاع عدد خلايا الدم الحمضية** يوصَى بوقف استعمال ليبونكس إذا ارتفع عدد خلايا الدم الحمضية إلى أكثر من ٣٠٠٠/ مم^{٣}. لا يُستأنف العلاج إلا بعد أن يعود عدد خلايا الدم الحمضية إلى أقل من ١٠٠٠/ مم^{٣}.

نقص الصفيحات الدموية

في حالة **نقص الصفيحات الدموية**، يوصَى بوقف استعمال ليبونكس إذا انخفض عدد الصفيحات إلى أقل من ٥٠٠٠٠/ مم^{٣}.

الاضطرابات القلبية الوعائية

في المرضى الذين يعانون من اضطرابات قلبية وعائية (ملحوظة: الاضطرابات القلبية الوعائية هي من موانع الاستعمال) يجب أن تكون الجرعة الابتدائية ١٢,٥ مجم مرة واحدة في اليوم الأول، ويجب أن تكون الزيادة في الجرعة بطيئة وبمقادير صغيرة (انظر تحت بند **الجرعة وطريقة الاستعمال**).
قد يحدث أثناء استعمال ليبونكس **انخفاض وقوفي لضغط الدم**، مع أو بدون إغماء. وفي حالات نادرة (حوالي حالة واحدة من كل ٣٠٠٠ مريض يستعملون ليبونكس)، قد يكون الإغماء عميقاً وقد يكون مصحوباً بتوقف القلب و/ أو التنفس، وربما يؤدي إلى الوفاة. هذه الأحداث أكثر شيوعاً أثناء مرحلة المعايرة الابتدائية بالارتباط بالزيادة السريعة للجرعة؛ وفي أحيان نادرة جداً حدثت حتى بعد الجرعة الأولى. لذلك ففي المرضى الذين يبدأون في استعمال ليبونكس يجب إجراء مراقبة طبية دقيقة. قد يحدث بصفة نادرة تسرع قلبي، مستمر في وضع الراحة، ومصحوب باضطراب النظم القلبي، أو صعوبة في التنفس، أو علامات وأعراض الفشل القلبي، خلال الشهر الأول من العلاج، ونادراً جداً بعد ذلك. إن حدوث هذه العلامات والأعراض يتطلب إجراء تقييم تشخيصي فوري لالتهاب عضلة القلب، لا سيما خلال فترة المعايرة. وإذا تأكد تشخيص التهاب عضلة القلب، يجب وقف استعمال ليبونكس. في المراحل اللاحقة من العلاج، قد تحدث بصفة نادرة جداً نفس العلامات والأعراض وقد تكون مرتبطة باعتلال عضلة القلب. يوصى بإجراء المزيد من الفحوصات، وإذا تأكد التشخيص، يجب وقف العلاج ما لم تكن الفائدة تفوق بشكل واضح المخاطرة على المريض.

احتشاء عضلة القلب

بالإضافة إلى ذلك، وردت بلاغات في مرحلة ما بعد التسويق عن احتشاء عضلة القلب والذي قد يكون قاتلاً. وكان من الصعب في معظم هذه الحالات تقييم العلاقة السببية نظراً لوجود مرض قلبي خطير كائن من قبل، وأسباب بديلة معقولة.

إطالة الفترة QT

مثلما يحدث مع سائر مضادات الذهان، يجب توخي الحذر في المرضى الذين لديهم مرض قلبي وعائي معروف أو تاريخ عائلي عن إطالة الفترة QT.
مثلما يحدث مع سائر مضادات الذهان، يجب توخي الحذر عند إعطاء ليبونكس مع الأدوية التي يُعرَف أنها تُطيل الفترة QTc.

الأحداث الدماغية الوعائية المناوئة

شوهدت زيادة في مخاطرة الأحداث الدماغية الوعائية المناوئة في مرضى العته مع بعض مضادات الذهان غير النمطية. آلية هذه الزيادة في المخاطرة غير معروفة. لا يمكن استبعاد زيادة المخاطرة مع سائر مضادات الذهان أو مع سائر الفئات من المرضى. يجب توخي الحذر عند استعمال ليبونكس في المرضى الذين لديهم عوامل مخاطرة بحدوث سكتة دماغية.

مخاطرة الانصمام الخثاري

حيث أن ليبونكس قد يؤدي إلى التهدئة وزيادة الوزن، وبالتالي يزيد من مخاطرة الانصمام الخثاري، لذلك يجب تجنب منع المريض من الحركة.

تغيرات الأيض

الأدوية غير النمطية المضادة للذهان، وتشمل ليبونكس، تكون مصحوبة بتغيرات في الأيض مما قد يُزيد من المخاطرة القلبية الوعائية/ الدماغية الوعائية. هذه التغيرات في الأيض تشمل ارتفاع السكر في الدم، خلل الدهون في الدم، وزيادة وزن الجسم. في حين أن الأدوية غير النمطية المضادة للذهان قد تسبب بعض التغيرات في الأيض، إلا أن كل دواء في هذه الفئة من الأدوية له نمط المخاطرة الخاص به.

ارتفاع السكر في الدم

في حالات نادرة، تم الإبلاغ عن ارتفاع شديد في سكر الدم، بما قد يؤدي أحياناً إلى حموضة كيتونية/ غيبوبة ناتجة عن الأوزمولية المفرطة، أثناء استعمال ليبونكس في المرضى الذين ليس لديهم تاريخ سابق عن ارتفاع سكر الدم. ورغم أنه لم يثبت بشكل محدد وجود علاقة سببية مع ليبونكس، إلا أن مستويات الجلوكوز قد عادت إلى الطبيعي في معظم المرضى عقب وقف استعمال ليبونكس، وعند إعادة التعرض للدواء، عاد سكر الدم إلى الارتفاع في حالات قليلة. لم تُجرَ دراسات على تأثير ليبونكس على أيض الجلوكوز في مرضى السكر. وردت تقارير عن ضعف القدرة على تحمل الجلوكوز، وارتفاع شديد في سكر الدم، وحموضة كيتونية، وغيبوبة ناتجة عن الأوزمولية المفرطة في المرضى الذين ليس لديهم تاريخ سابق عن ارتفاع سكر الدم. المرضى الذين سبق تشخيصهم بأن لديهم مرض السكر، ويبدأون في استعمال مضادات الذهان غير النمطية، يجب مراقبتهم بصفة دورية من جهة تدهور السيطرة على الجلوكوز. المرضى الذين لديهم عوامل مخاطرة لمرض السكر (مثلاً، بدانة، تاريخ عائلي عن مرض السكر) ويبدأون في استعمال مضادات الذهان غير النمطية يجب أن يُجرَى لهم اختبار جلوكوز الدم على الصائم عند بدء العلاج وبصفة دورية أثناء العلاج. يجب أن يوضع في الاعتبار احتمال تفاقم مرض السكر في المرضى الذين يتلقون ليبونكس إذا حدثت لديهم أعراض ارتفاع سكر الدم، مثل العطش الشديد، أو زيادة كمية البول، أو الجوع الشديد، أو الضعف. المرضى الذين تحدث لديهم أعراض ارتفاع سكر الدم أثناء العلاج بمضادات الذهان غير النمطية يجب أن يُجرَى لهم اختبار جلوكوز الدم على الصائم. في بعض الحالات، تراجع ارتفاع سكر الدم عند وقف استعمال مضادات الذهان غير النمطية؛ غير أن بعض المرضى احتاجوا إلى استمرار العلاج المضاد لمرض السكر رغم وقف الدواء المشبوه. في المرضى الذين يتعرضون لارتفاع ملموس في سكر الدم مرتبط بالعلاج، يجب التفكير في وقف استعمال ليبونكس.
هناك مخاطرة بحدوث تغيير في توازن الأيض بما يؤدي إلى ضعف طفيف في استقرار الجلوكوز مع إمكانية إظهار حالة ما قبل مرض السكر أو اشتداد مرض السكر الموجود بالفعل.

خلل الدهون في الدم

شوهدت تغيرات غير مرغوبة في الدهون في المرضى الذين يعالَجون بمضادات الذهان غير النمطية، وتشمل ليبونكس. يوصَى بالمراقبة الإكلينيكية، ويشمل ذلك قياسات الدهون عند خط البداية والمتابعة الدورية، في المرضى الذين يستعملون كلوزابين.

زيادة الوزن

شوهدت زيادة في الوزن مع استعمال مضادات الذهان غير النمطية، وتشمل ليبونكس. يوصَى بالمراقبة الإكلينيكية للوزن.

الاختلاجات

قد يؤدي ليبونكس إلى خفض عتبة الاختلاج. في المرضى الذين لديهم تاريخ عن اختلاجات، يجب أن تكون الجرعة الابتدائية ١٢,٥ مجم مرة واحدة في اليوم الأول، ويجب أن تكون الزيادة في الجرعة بطيئة وبمقادير صغيرة (انظر تحت بند **الجرعة وطريقة الاستعمال**).

الآثار المضادة للفعل الكوليني

يزاول كلوزابين نشاطاً مضاداً للفعل الكوليني، مما قد يسبب آثاراً غير مرغوبة في كل أنحاء الجسم. يوصى بالمتابعة الدقيقة عند وجود **تضخم في البروستاتا** و **جلوكوما الزاوية الضيقة**. قد يؤدي ليبونكس، ربما بسبب خواصه المضادة للفعل الكوليني، إلى درجات متفاوتة من **ضعف الحركة الدودية للإمعاء**، تتراوح من **الإمساك** إلى **الانسداد المعوي، وانحشار البراز، والانفتال الشللي** (انظر تحت بند **التفاعلات الدوائية المناوئة**). في أحيان نادرة كانت هذه الحالات قاتلة.

الحمى

أثناء العلاج بليبونكس، قد تحدث لدى المرضى **ارتفاعات عابرة في درجة حرارة الجسم** أعلى من ٣٨°م، مع ذروة الحدوث خلال الـ ٣ أسابيع الأولى من العلاج. هذه الحمى تكون عادة حميدة، ولكنها في حالات عارضة قد تكون مصحوبة بارتفاع أو انخفاض عدد خلايا الدم البيضاء (WBC). المرضى الذين لديهم حمى، يجب تقييمهم بدقة لاستبعاد احتمال وجود عدوى أو نُدرة الخلايا الحُبيبية. عند وجود حمى شديدة، يجب التفكير في احتمال حدوث **المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان** (NMS). إذا تأكد تشخيص NMS، يجب أن يوقف فوراً استعمال ليبونكس ويتم اتخاذ الإجراءات الطبية المناسبة.

فئات خاصة من المرضى

الضعف الكبدي

المرضى الذين لديهم من قبل اضطرابات كبدية مستقرة يُمكنهم أن يتلقوا ليبونكس، ولكن يجب أن تُجرَى لهم اختبارات الوظيفة الكبدية بصفة منتظمة. يجب إجراء هذه الاختبارات فوراً في المرضى الذين تحدث لديهم أعراض تشير إلى احتمال وجود خلل في وظيفة الكبد، مثل الغثيان، القيء، و/أو فقدان الشهية أثناء العلاج بليبونكس. إذا ارتفعت القيم إلى درجة يُعتَد بها إكلينيكياً أو إذا حدثت أعراض يرقان، يجب وقف العلاج بليبونكس. ويمكن استئنافه فقط (انظر تحت بند **الجرعة وطريقة الاستعمال - استئناف العلاج**) عندما تصبح نتائج اختبارات وظيفة الكبد طبيعية. في مثل هذه الحالات، يجب مراقبة الوظيفة الكبدية بشكل دقيق بعد إعادة استعمال ليبونكس.

الضعف الكلوي

في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي طفيف إلى متوسط، يوصَى بأن تكون الجرعة الابتدائية ١٢,٥ مجم/ اليوم (نصف قرص ٢٥ مجم) (انظر تحت بند **الجرعة وطريقة الاستعمال**).

المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر

يوصَى بأن يتم بدء العلاج بجرعة منخفضة على نحو خاص (١٢,٥ مجم تُعطَى مرة واحدة في اليوم الأول)، وأن تقتصر الزيادات اللاحقة في الجرعة على القيمة ٢٥ مجم/ يوم.
لم تشمل الدراسات الإكلينيكية مع ليبونكس أعداداً كافية من الأشخاص الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر لتحديد ما إذا كانت استجابتهم تختلف عن استجابة الأشخاص الأصغر سناً.
قد يحدث انخفاض وقوفي لضغط الدم أثناء استعمال ليبونكس، وتوجد تقارير نادرة عن تسرع القلب، والذي قد يكون مستمراً، في المرضى الذين يستعملون ليبونكس. المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر، لا سيما أولئك الذين لديهم ضعف في الوظيفة القلبية الوعائية، قد يكونون أكثر قابلية لهذه الآثار.
المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر قد يكونون أيضاً أكثر قابلية للآثار المضادة للفعل الكوليني التي يزاولها كلوزابين، مثل احتباس البول والإمساك.

المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر ويعانون من الذهان المرتبط بالعته

لم تُجرَ دراسات على فاعلية وأمان استعمال كلوزابين في المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر ويعانون من الذهان المرتبط بالعته. توحي الدراسات التي تعتمد على المشاهدة بأن المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر ويعانون من الذهان المرتبط بالعته ويعالَجون بالأدوية المضادة للذهان، يكونون أكثر عُرضة لمخاطرة الوفاة. في الكتابات المنشورة، تشمل عوامل المخاطرة التي قد تُعرِّض هذه الفئة من المرضى لزيادة مخاطرة الوفاة عند علاجهم بمضادات الذهان، التسكين في وجود أمراض قلبية (مثلاً اضطراب النظم القلبي) أو أمراض رئوية (مثلاً الالتهاب الرئوي، مع أو بدون ارتشاف). يجب استعمال ليبونكس بحذر في المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٠ سنة فأكثر ويعانون من العته.

الارتداد. آثار الانسحاب

إذا استدعت الضرورة وقف استعمال ليبونكس بشكل مفاجئ (مثلاً بسبب نقص خلايا الدم البيضاء)، يجب مراقبة المريض بشكل دقيق من حيث ارتداد الأعراض الذهانية والأعراض المتعلقة بالارتداد الكوليني مثل التعرق الغزير، والصداع، والغثيان، والقيء، والإسهال.

قيادة السيارة وتشغيل الآلات

نظراً لأن ليبونكس يمكن أن يؤدي إلى التسكين وإلى خفض عتبة الاختلاج، لذلك يجب تجنب الأنشطة مثل قيادة السيارة أو تشغيل الآلات، لا سيما خلال الأسابيع الأولى من العلاج

التفاعلات الدوائية المناوئة

ملخص نمط الأمان

الآثار المناوئة الناتجة عن كلوزابين هي متوقَّعة في معظم الأحيان بناء على خواصه الدوائية باستثناء نُدرة الخلايا الحبيبية (انظر تحت بند **التحذيرات والاحتياطات**).
التفاعلات المناوئة الأكثر خطورة التي تحدث مع كلوزابين هي نُدرة الخلايا الحُبيبية، والاختلاجات، والآثار القلبية الوعائية، والحمى (انظر تحت بند **التحذيرات والاحتياطات**). الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي النعاس/ التسكين، الدوار، تسرع القلب، الإمساك، زيادة إفراز اللعاب.
أظهرت البيانات المستمدة من خبرة التجارب الإكلينيكية أن نسبة متفاوتة من المرضى الذين تلقوا كلوزابين (من ٧,١ إلى ١٥,٦٪) قد أوقفوا استعمال الدواء بسبب حدث مناوئ؛ ويشمل ذلك فقط الأحداث المناوئة التي يكون من المنطقي إرجاعها إلى كلوزابين. وقد كانت الأحداث المناوئة الأكثر شيوعاً التي تسببت في وقف استعمال الدواء هي نقص خلايا الدم البيضاء؛ والنعاس؛ والدوخة (وتشمل الدوار)؛ والاضطراب الذهاني.
التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) مذكورة طبقاً لتصنيف MedDRA الخاص بالأجهزة والأعضاء (انظر **الجدول ٣**). داخل كل مجموعة من مجموعات الأجهزة والأعضاء، التفاعلات المناوئة مذكورة بترتيب معدل تكرارها، باستخدام الاتفاق التالي: شائع جداً (≥١/١٠)، شائع (≥١/١٠٠، <١/١٠)، غير شائع (≥١/١٠٠٠، <١/١٠٠)، نادراً (≥١/١٠٠٠٠، <١/١٠٠٠)، نادراً جداً (<١/١٠٠٠٠)، وتشمل التقارير المنعزلة. داخل كل مجموعة من معدلات التكرار، التفاعلات الدوائية المناوئة مذكورة بالترتيب التنازلي لخطورتها.

الجدول ٣: **تقييم معدلات تكرار الخبرة المناوئة الناجمة عن العلاج والمستمدة من التقارير التلقائية وتقارير التجارب الإكلينيكية**

اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي	
شائع	نقص خلايا الدم البيضاء/ نقص WBC/ نقص خلايا الدم المتعادلة، زيادة خلايا الدم الحمضية، زيادة خلايا الدم البيضاء
غير شائع	نُدرة خلايا الدم الحُبيبية
نادراً	فقر الدم (أنيميا)
نادراً جداً	نقص الصفيحات الدموية، زيادة الصفيحات الدموية
اضطرابات الأيض والتغذية	
شائع	زيادة الوزن
نادراً	تفاقم مرض السكر، ضعف القدرة على تحمل الجلوكوز، إصابة جديدة بمرض السكر
نادراً جداً	غيبوبة ناتجة عن الأوزمولية المُفرطة، حموضة كيتونية، ارتفاع شديد في سكر الدم، زيادة كولسترول الدم، زيادة الجلسريدات الثلاثية في الدم
اضطرابات نفسية	
شائع	عُسر التلفظ
غير شائع	تأتأة نفسية المنشأ
نادراً	هياج، تململ
اضطرابات الجهاز العصبي	
شائع جداً	نعاس/ تسكين، دوار
شائع	اختلاجات/ تشنجات/ نفضات رمعية عضلية، أعراض خارج هرمية، تعذُّر الجلوس، رعشة، تيبس، صداع
غير شائع	المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان
نادراً	تشويش، هذيان
نادراً جداً	عسر حركة آجل، أعراض وسواسية قهرية
اضطرابات العين	
شائع	غشاوة في الإبصار
اضطرابات قلبية	
شائع جداً	تسرع القلب
شائع	تغيرات في رسم القلب الكهربي (ECG)
نادراً	هبوط في الدورة الدموية، اضطرابات في النظم القلبي، التهاب عضلة القلب، التهاب التأمور
نادراً جداً	اعتلال عضلة القلب
اضطرابات الجهاز الوعائي	
شائع	إغماء، انخفاض وقوفي لضغط الدم، ارتفاع ضغط الدم
نادراً	انصمام خثاري
اضطرابات تنفسية	
نادراً	ارتشاف الطعام الذي يتناوله المريض، التهاب رئوي، عدوى المسالك التنفسية السفلية والتي قد تكون قاتلة
نادراً جداً	هبوط تنفسي/ توقف التنفس
اضطرابات هضمية	
شائع جداً	إمساك، فرط إفراز اللعاب
شائع	غثيان، قيء، جفاف الفم
نادراً	عسر البلع
نادراً جداً	انسداد معوي/ انفتال شللي/ انحشار البراز، تضخم الغدة النكفية
اضطرابات كبدية مرارية	
شائع	ارتفاع الإنزيمات الكبدية
نادراً	التهاب بنكرياسي، التهاب كبدي، يرقان ركودي
نادراً جداً	نخر كبدي خاطف
اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية	
نادراً جداً	تفاعلات جلدية
اضطرابات كلوية وبولية	
شائع	احتباس البول، سلس البول
نادراً جداً	التهاب كلوي خلالي
اضطرابات الجهاز التناسلي	
نادراً جداً	قساح (انتصاب مستمر)
اضطرابات عامة	
شائع	ارتفاع حميد في حرارة الجسم، اضطرابات في إفراز العرق/ وفي تنظيم حرارة الجسم، تعب
نادراً جداً	وفاة مفاجئة غير مبررة
الفحوصات	
نادراً	ارتفاع كرياتين فوسفوكيناز (CPK)

التفاعلات الدوائية المناوئة المستمدة من التقارير التلقائية والكتابات المنشورة (معدل التكرار غير معروف)

التفاعلات الدوائية المناوئة (ADRs) التالية مشتقة من خبرة ما بعد التسويق للدواء ليبونكس من خلال تقارير الحالات التلقائية والحالات المنشورة في الكتابات، وقد تم تصنيفها طبقاً لتصنيف MedDRA الخاص بالأجهزة والأعضاء (انظر **الجدول ٤**). حيث أن هذه التفاعلات قد تم الإبلاغ عنها تطوعياً من فئة من المرضى غير مؤكدة الحجم، كما أنها عُرضة لوجود عوامل مُربكة، لذلك تم تصنيفها تحت معدل تكرار "غير معلوم" نظراً لاستحالة تقدير معدل حدوثها بشكل موثوق فيه. التفاعلات الدوائية المناوئة مذكورة طبقاً لتصنيف MedDRA الخاص بالأجهزة والأعضاء. داخل كل مجموعة من مجموعات الأجهزة والأعضاء، التفاعلات الدوائية المناوئة مذكورة بالترتيب التنازلي لخطورتها.

الجدول ٤: **التفاعلات الدوائية المناوئة المشتقة من التقارير التلقائية والكتابات المنشورة (معدل التكرار غير معلوم)**

اضطرابات الجهاز العصبي متلازمة الفعل الكوليني، تغيرات في رسم المخ الكهربي
اضطرابات القلب احتشاء عضلة القلب وقد يكون قاتلاً، ألم في الصدر/ ذبحة صدرية
اضطرابات تنفسية احتقان الأنف
اضطرابات هضمية إسهال، عناء في البطن/ حرقة الفؤاد (حرقة في فم المعدة)/ عسر هضم
اضطرابات كبدية مرارية تنكس دهني كبدي، نخر كبدي، سُمية كبدية، تليف كبدي، تشمع كبدي، اضطرابات كبدية تشمل تلك الأحداث الكبدية التي تؤدي إلى عواقب مهددة للحياة مثل إصابة الكبد (من النوع الكبدي، والقامع للصفراء، والمختلط)، فشل كبدي قد يكون قاتلاً، وزرع كبدي.
اضطرابات هيكلية عضلية وفي الأنسجة الضامة ضعف عضلي، تشنجات عضلية، ألم عضلي
اضطرابات كلوية وبولية فشل كلوي، سلس بولي ليلي

شوهدت أحداث نادرة جداً من التسرع القلبي البطيني، وتوقف القلب، وإطالة الفترة QT والتي قد تكون مصحوبة بالتواء القمم، رغم أنه لا توجد علاقة سببية قاطعة مع استعمال هذا الدواء.

التآثرات

التآثرات المتعلقة بالديناميكا الدوائية

تآثرات متوقعة في الديناميكا الدوائية وتؤدي إلى عدم التوصية بالاستخدام المتزامن

المستحضرات الدوائية التي يُعرَف أن لها قدرة كبيرة على إخماد وظيفة النخاع العظمي لا ينبغي أن تُستعمل بالتزامن مع ليبونكس (انظر تحت بند **التحذيرات والاحتياطات**).
مثلما يحدث مع سائر مضادات الذهان، يجب توخي الحذر عند استعمال ليبونكس مع الأدوية التي يُعرَف أنها تُطيل الفترة QTc، أو تسبب الاختلال في توازن الالكتروليتات.

تآثرات تمت مشاهدتها في الديناميكا الدوائية ويجب أن توضع في الاعتبار

يوصَى بتوخي الحذر الخاص عند بدء إعطاء ليبونكس في المرضى الذين يتلقون (أو تلقوا مؤخراً) أحد مركبات البنزوديازيبين، أو أي دواء آخر نفسي التأثير، وذلك لأن هؤلاء المرضى لديهم مخاطرة زائدة بحدوث هبوط في الدورة الدموية، والذي يمكن في حالات نادرة أن يكون عميقاً وقد يؤدي إلى توقف القلب و/ أو التنفس.

قد يؤدي الاستعمال المتزامن لليثيوم أو الأدوية الأخرى التي تزاول مفعولها على الجهاز العصبي المركزي (CNS) إلى زيادة مخاطرة حدوث المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان (NMS).
وردت تقارير نادرة ولكن خطيرة عن حدوث اختلاجات، تشمل حدوث اختلاجات في مرضى غير مُصابين بالصرع، وحالات منعزلة من الهذيان، عند إعطاء ليبونكس بالاشتراك مع حمض فالبرويك. هذه الآثار قد تكون ناتجة عن تآثر في الديناميكا الدوائية، ولم يتم تحديد آليتها.

تآثرات متوقعة في الديناميكا الدوائية يجب أن توضع في الاعتبار

قد يؤدي كلوزابين إلى تدعيم الآثار المركزية التي يزاولها الكحول، ومثبطات أحادي أمين أوكسيديز (MAO)، والأدوية الخامدة للجهاز العصبي المركزي (CNS) مثل الأدوية المُخدرة، ومضادات الهستامين، ومركبات البنزوديازيبين. نظراً لإمكانية حدوث آثار إضافية، يجب توخي الحذر عند الاستعمال المتزامن للأدوية التي لها خواص مضادة للفعل الكوليني، أو خافضة لضغط الدم، أو مهبطة للتنفس.
نظراً لخواصه المضادة للفعل الأدرينالي ألفا، قد يؤدي كلوزابين إلى تقليل التأثير الرافع لضغط الدم الذي يزاوله النورإبينفرين أو المواد الأخرى التي لها أساساً مفعول أدرينالي ألفا، كما أنه يعكس التأثير الضاغط الذي يزاوله الإبينفرين.

التآثرات المتعلقة بالحرائك الدوائية

كلوزابين هو ركيزة للعديد من أيزوإنزيمات CYP450، لا سيما 1A2 و 3A4، وهذا يقلل من مخاطرة حدوث تآثرات أيضية ناجمة عن تأثير شكل إسوي واحد. رغم ذلك، يجب توخي الحذر في المرضى الذين يتلقون علاجاً مرافقاً بمواد أخرى إما مثبطة أو محرضة لهذه الإنزيمات.
لم تُشاهَد حتى الآن أي تآثرات ذات دلالة إكلينيكية مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، أو مركبات الفينوثيازين، أو مضادات اضطراب النظم القلبي من النوع $_{1c}$، التي يُعرف أنها ترتبط بسيتوكروم P450 2D6.

تآثرات تمت مشاهدتها في الحرائك الدوائية ويجب أن توضع في الاعتبار

الاستعمال المرافق للمواد التي يُعرَف أنها تحرض إنزيمات سيتوكروم P450 قد يؤدي إلى خفض مستويات كلوزابين في البلازما.

- المواد التي يُعرَف أنها تحرض نشاط 3A4 والتي تم الإبلاغ عن تآثرها مع كلوزابين تشمل على سبيل المثال، كاربامازيبين، فينيتوين، ريفامبيسين.

الاستعمال المرافق للمواد التي يُعرَف أنها تثبط نشاط أيزوإنزيمات سيتوكروم P450 قد يؤدي إلى ارتفاع مستويات كلوزابين في البلازما.

- المواد التي يُعرَف أنها تثبط نشاط الأيزوإنزيمات الأساسية التي تشارك في أيض كلوزابين والتي تم الإبلاغ عن حدوث تآثرات معها تشمل على سبيل المثال، سيميتيدين، إريثرومايسين (3A4)، فلوفوكسامين (1A2)، سيبروفلوكساسين (1A2).
- يرتفع تركيز كلوزابين في البلازما بتناول الكافيين (1A2) وينخفض بنسبة ٥٠٪ تقريباً عقب فترة خلو من الكافيين لمدة ٥ أيام.
- وردت أيضاً تقارير عن ارتفاع تركيزات كلوزابين في البلازما في المرضى الذين يتلقون الأدوية بالاشتراك مع المثبطات الانتقائية لإعادة التقاط السيروتونين (SSRIs) مثل باروكسيتين (1A2)، أو سيرترالين، أو فلوكسيتين، أو سيتالوبرام.

تآثرات متوقعة في الحرائك الدوائية يجب أن توضع في الاعتبار

الاستعمال المرافق للمواد التي يُعرَف أنها تحرض إنزيمات سيتوكروم P450 قد يؤدي إلى خفض مستويات كلوزابين في البلازما.

- المواد التي يُعرَف أنها تحرض نشاط 1A2 تشمل على سبيل المثال، أوميبرازول ودخان التبغ. في حالات الإقلاع المفاجئ عن تدخين التبغ، قد يرتفع تركيز كلوزابين في البلازما، مما يؤدي إلى زيادة الآثار المناوئة.

الاستعمال المرافق للمواد التي يُعرَف أنها تثبط نشاط أيزوإنزيمات سيتوكروم P450 قد يؤدي إلى ارتفاع مستويات كلوزابين في البلازما.

- المثبطات القوية لإنزيم CYP3A4، مثل مضادات الفطريات المحتوية على الأزول ومثبطات البروتياز، يمكن أن تؤدي أيضاً إلى زيادة تركيزات كلوزابين في البلازما؛ غير أنه لم يتم الإبلاغ عن أي تآثرات حتى الآن.

النساء القادرات على الإنجاب، والحمل، والإرضاع، والخصوبة

النساء القادرات على الإنجاب وإجراءات منع الحمل

بعض المريضات الإناث اللاتي يُعالَجن بمضادات الذهان الأخرى غير ليبونكس قد ينقطع لديهن الطمث. قد تعود دورة الطمث إلى طبيعتها كنتيجة للتحويل من مضادات الذهان الأخرى إلى ليبونكس، وبالتالي يجب اتخاذ الإجراءات المناسبة لمنع الحمل في النساء القادرات على الإنجاب.

الحمل

لم تُظهر دراسات التناسل في الحيوانات أي دليل على ضعف الخصوبة أو الأذى للجنين بسبب كلوزابين. غير أنه لم يتأكد أمان استعمال ليبونكس في النساء الحوامل. لذلك لا ينبغي استعمال ليبونكس أثناء الحمل إلا إذا كانت الفائدة المتوقعة تفوق بوضوح أي مخاطرة كامنة.

الآثار غير المسببة للمسخ

في الأطفال حديثي الولادة الذين يتعرضون للأدوية المضادة للذهان أثناء الثُلث الثالث من الحمل، تكون هناك مخاطرة بحدوث أعراض خارج هرمية و/أو أعراض انسحاب عقب الولادة. توجد تقارير عن حدوث هياج، فرط التوتر، نقص التوتر، رعشة، نعاس، كرب تنفسي، اضطراب التغذية، في هؤلاء الأطفال حديثي الولادة. هذه المضاعفات كانت متفاوتة في شدتها؛ فبينما كانت الأعراض محدودة في بعض الحالات، إلا أنه في البعض الآخر احتاج الطفل حديث الولادة إلى دعم في وحدة الرعاية المركزة وإلى البقاء في المستشفى لمدة طويلة.
لا ينبغي استعمال الأدوية المضادة للذهان، وتشمل ليبونكس، أثناء الحمل إلا إذا كانت الفائدة المتوقعة تبرر المخاطرة الكامنة على الجنين.

الإرضاع

توحي الدراسات في الحيوانات بأن كلوزابين يُفرَز في لبن الأم وله تأثير على النسل الرضيع. لذلك يجب على الأمهات اللاتي يستعملن ليبونكس أن يمتنعن عن الإرضاع.

تجاوز الجرعة

في حالات التجاوز الحاد لجرعة ليبونكس سواء العارض أو المُتعمَّد، والتي توافرت معلومات عن مصيرها، بلغت معدلات الوفاة حتى الآن حوالي ١٢٪. مُعظم الوفيات كانت مصحوبة بفشل قلبي أو التهاب رئوي ناتج عن الارتشاف، وقد حدثت بجرعات تزيد عن ٢٠٠٠ مجم. وردت تقارير عن مرضى تعافوا بعد تناول جرعة مُفرطة تزيد عن ١٠٠٠٠ مجم. في حين أنه في عدد قليل من البالغين، أساساً الذين لم يتعرضوا من قبل لليبونكس، أدى تناول جرعات لا تزيد عن ٤٠٠ مجم إلى حالات غيبوبة مهددة للحياة، وأدت في إحدى الحالات إلى الوفاة. في الأطفال الصغار، أدى تناول ٥٠ مجم إلى ٢٠٠ مجم إلى تهدئة شديدة أو غيبوبة دون أن يسبب الوفاة.

العلامات والأعراض

نعاس، خمول، انعدام المنعكسات، غيبوبة، تشويش، هلاوس، هياج، هذيان، أعراض خارج هرمية، فرط المنعكسات، اختلاجات؛ زيادة إفراز اللعاب، اتساع حدقة العين، غشاوة في الإبصار، عدم استقرار حرارة الجسم؛ انخفاض ضغط الدم، هبوط، تسرع القلب، اضطراب النظم القلبي؛ التهاب رئوي ارتشافي، ضيق التنفس، هبوط تنفسي، فشل تنفسي.

العلاج

لا يُعرَف بوجود أي ترياق نوعي تجاه ليبونكس.
غسيل المعدة و/أو إعطاء الفحم المنشط خلال الـ ٦ ساعات الأولى بعد تناول ليبونكس. (من المستبعد أن يفيد غسيل الكلى البريتوني أو الدموي). علاج الأعراض تحت المراقبة المستمرة للقلب، ومراقبة التنفس، ومراقبة الإلكتروليتات والتوازن الحمضي القاعدي. يجب تجنب استعمال الإبينفرين لعلاج انخفاض ضغط الدم نظراً لإمكانية حدوث تأثير "الإبينفرين العكسي". يلزم إجراء متابعة طبية دقيقة لمدة ٥ أيام على الأقل نظراً لإمكانية حدوث تفاعلات آجلة.

الخواص الدوائية الإكلينيكية

آلية المفعول (MOA)

لقد ثبت أن ليبونكس عامل مضاد للذهان يختلف عن مضادات الذهان التقليدية.
في التجارب الدوائية، لا يؤدي هذا المركَّب إلى حدوث تخشُّب ولا يثبط السلوك النمطي الناجم عن أبومورفين أو أمفيتامين. وهو لا يزاول سوى نشاط ضعيف حاصر لمستقبلات الدوبامين عند المستقبلات دي$_{١}$، دي$_{٢}$، دي$_{٣}$، دي$_{٥}$ (D$_{1}$, D$_{2}$, D$_{3}$ and D$_{5}$)، ولكنه شديد الفاعلية تجاه المستقبل دي$_{٤}$ (D$_{4}$)، كما أن له آثاراً قوية مضادة للفعل الأدرينالي ألفا، ومضادة للفعل الكوليني، ومضادة للهستامين، ومثبطة لردود الفعل الاستثارية. وقد ثبت أيضاً أن له خواصاً مضادة لفعل السيروتونين.

الديناميكا الدوائية (PD)

من الناحية الإكلينيكية، يؤدي ليبونكس إلى تهدئة سريعة وملحوظة، وهو يزاول آثاراً قوية مضادة للذهان في المرضى الذين لديهم فصام مقاوم للعلاج بالأدوية الأخرى المضادة للذهان. وقد ثبت في مثل هذه الحالات، أن ليبونكس يفيد في تخفيف كل من أعراض الفصام الموجبة والسالبة في التجارب قصيرة الأجل وطويلة الأجل.
ليبونكس فريد من نوعه من حيث أنه لا يسبب في الواقع تفاعلات جوهرية خارج هرمية مثل خلل التوتر الحاد وعسر الحركة الآجل. فضلاً عن ذلك، فمن النادر حدوث الآثار الجانبية الشبيهة بداء باركنسون وتعذُّر الجلوس. وعلى عكس مضادات الذهان التقليدية، فإن كلوزابين لا يسبب سوى ارتفاع طفيف أو منعدم في البرولاكتين، وبالتالي فإنه يتجنب حدوث الآثار المناوئة مثل تثدي الذكور، وانقطاع الطمث، وثر اللبن، والعجز الجنسي (العنة).
التفاعلات المناوئة التي تنتج عن استعمال ليبونكس وقد تكون خطيرة هي نقص الخلايا الحُبيبية ونُدرة الخلايا الحُبيبية، وهي تحدث بمعدل ٣٪ و ٠,٧٪ على الترتيب (انظر تحت بند **التحذيرات والاحتياطات**).

الحرائك الدوائية (PK)

الامتصاص

يُمتص كلوزابين المُعطَى بالفم بنسبة ٩٠٪ إلى ٩٥٪؛ ولا يتأثر معدل الامتصاص ولا مقداره بتناول الطعام.
يتعرض كلوزابين لأيض المرور الأول بدرجة متوسطة، ويؤدي ذلك إلى توافر حيوي مُطلق بمقدار ٥٠٪ إلى ٦٠٪.

التوزيع

في ظروف حالة الثبات، عند الإعطاء مرتين يومياً، يتم بلوغ مستويات الذروة في الدم بعد ٢,١ ساعة في المتوسط (النطاق: ٠,٤ إلى ٤,٢ ساعة)، ويبلغ حجم التوزيع ١,٦ لتر/ كجم. يرتبط كلوزابين ببروتينات البلازما بنسبة ٩٥٪ تقريباً.

التحول الحيوي/ الأيض

يؤيَّض كلوزابين بالكامل تقريباً قبل الإخراج. من بين المئيضات الرئيسية، وُجد أن مئيض الديسميثيل هو الوحيد الذي له نشاط دوائي. ومفعوله الدوائي يشبه مفعول كلوزابين ولكنه أضعف كثيراً وأقصر في مدته.

الإطراح

يتم الإطراح بطريقة ثنائية الأطوار، ويبلغ متوسط العمر النصفي النهائي ١٢ ساعة (النطاق: ٦ إلى ٢٦ ساعة). عقب إعطاء جرعات مفردة ٧٥ مجم، بلغ متوسط العمر النصفي النهائي ٧,٩ ساعة؛ وقد زاد إلى ١٤,٢ ساعة عند بلوغ ظروف حالة الثبات بإعطاء جرعات يومية ٧٥ مجم لمدة ٧ أيام على الأقل.
لا يظهر في البول والبراز سوى كميات ضئيلة جداً من الدواء غير المتغير، إذ أنه يتم إخراج حوالي ٥٠٪ من الجرعة المعطاة على هيئة مئيضات في البول و ٣٠٪ في البراز.

الخطِّية/ غير الخطِّية

وُجد أن زيادة الجرعة من ٣٧,٥ مجم إلى ٧٥ مجم و ١٥٠ مجم مع إعطائها مرتين يومياً تؤدي عند حالة الثبات إلى زيادات متناسبة تناسباً خطياً مع الجرعة في المساحة تحت منحنى التركيز في البلازما/ الزمن (AUC)، وفي تركيزات الذروة والقاع في البلازما.

الدراسات الإكلينيكية

الدراسات الإكلينيكية في الفصام المقاوم للعلاج (الدراسة ١٦ و ٣٠ عن كلوزابين)

كانت الدراسة الأولى هي الدراسة ١٦، وهي تجربة عشوائية التوزيع، مزدوجة السرية، متعددة المراكز، ذات مجموعات متوازية، لغرض المقارنة بين كلوزابين وكلوربرومازين (CPZ) في المرضى المحتجزين في المستشفيات (سن ١٨ إلى ٦٥ سنة من كلا الجنسين) الذين لديهم فصام مقاوم للعلاج (معايير DSM-II). ١٥١ من هؤلاء المرضى تحدَّد لهم بالتوزيع العشوائي أن يتلقوا إما كلوزابين (١٥٠-٩٠٠ مجم) أو كلوربرومازين (٣٠٠-١٨٠٠ مجم) لمدة ٢٨ يوماً مع امتداد اختياري لمدة تصل إلى ٢٨ يوماً (٧٥ في مجموعة كلوزابين و ٧٦ في مجموعة كلوربرومازين). تم تقييم الفاعلية من خلال قياس متوسط التغير عن خط البداية في مقياس التقييم النفسي المختصر (BPRS)، ومقياس الانطباع الإكلينيكي العام (CGI)، ومقياس مشاهدات الممرضين لتقييم المرضى المحتجزين بالمستشفى (NOSIE-30). طوال مدة الدراسة، وعند نقطة النهاية، أبدى المرضى الذين تلقوا كلوزابين مفعولاً أسرع وتحسناً ملحوظاً في بنود BPRS بالمقارنة مع المرضى الذين تلقوا كلوربرومازين. عند الأسبوع ١، كان كلوزابين متفوقاً إحصائياً على كلوربرومازين (CPZ) في بندين من البنود التي تم تقييمها: التأخر الحركي [٠,٦٧ مقابل ٠,١٢؛ p < ٠,٠٥] والتبلد العاطفي [٠,٩٣ مقابل ٠,٣٤؛ p < ٠,٠١]. عند الأسبوع ٢، حدث تحسن يُعتد به إحصائياً في مجموعة كلوزابين في بندين آخرين هما الانسحاب الانفعالي [١,٤٨ مقابل ٠,٩٨؛ p < ٠,٠١]، وغرابة محتوى الأفكار [٢,٠٦ مقابل ١,٤٥؛ p < ٠,٠٥]. عند الأسبوع ٣، كان كلوزابين متفوقاً إحصائياً في ٧ من بين ١٨ بند من بنود BPRS التي تم تقييمها. عند نقطة النهاية، أبدى كلوزابين تحسناً يُعتد به إحصائياً في جميع البنود التي تم تقييمها. وكانت النتائج متماثلة في عوامل BPRS وأيضاً في مقاييس الانطباع الإكلينيكي العام (CGI). عند الأسبوع ٢، شوهدت فروق يُعتد بها إحصائياً لصالح كلوزابين في إجمالي درجة BPRS واستمرت طوال مدة الدراسة. أظهرت اختبارات الفاعلية المقارنة عند نقطة النهاية أن كلوزابين أفضل بدرجة يُعتد بها في العوامل الخمسة جميعها التي تم تقييمها: القلق/ الاكتئاب (٠,٨٥ مقابل ٠,٥٤؛ p < ٠,٠٥)، انعدام الطاقة (١,١٥ مقابل ٠,٧٢؛ p < ٠,٠٠١)، اضطراب التفكير (١,٨٠ مقابل ١,٢٨؛ p < ٠,٠٠١)، التنشيط (١,٣٤ مقابل ٠,٨٩؛ p < ٠,٠٠١)، والعدوانية/ الارتياب (١,٢٦ مقابل ٠,٧٤؛ p < ٠,٠٠١). عند نقطة النهاية، أبدى كلوزابين تحسناً يعتد به إحصائياً في متوسط التغير في إجمالي درجة BPRS [٢٢,٥٣ مقابل ١٤,٦٤؛ p < ٠,٠٠١] وفي مقاييس الانطباع الإكلينيكي العام (CGI) [١,٩٥ مقابل ١,٣٣؛ p < ٠,٠٠١]. وبصفة عامة كان أداء المرضى الذين تلقوا كلوزابين أفضل في جميع عوامل NOSIE، باستثناء الكفاءة الاجتماعية. أظهر متوسط التغير عن خط البداية فروقاً يُعتد بها إحصائياً لصالح كلوزابين من جهة تحسن التهيج عند الأسبوع ٣ (٦,٢٨ مقابل ٠,٦٧؛ p < ٠,٠١) والأسبوع ٤ (٦,٨٤ مقابل ١,٣٦؛ p < ٠,٠٥). في معظم العوامل، لا سيما إجمالي أرصدة المريض، كان هناك دليل واضح على سرعة بدء الفائدة العلاجية مع كلوزابين، مما يدعم بالتالي بيانات BPRS، رغم عدم مشاهدة أي فروق إحصائية. عند نقطة النهاية، كان كلوزابين متفوقاً على كلوربرومازين (CPZ) في العوامل التالية من عوامل NOSIE: الاهتمام الاجتماعي (٤,١٤ مقابل ٣,٢٤)، الهندام الشخصي (٣,١٩ مقابل ٢,٢٦)، التهيج (٣,٠٤ مقابل ٠,٦٠) والذهان الصريح (٦,٣٢ مقابل ٤,٢٤) وكذلك إجمالي الأرصدة (٢٠,٥٤ مقابل ١٦,٦٦).
وكانت الدراسة الثانية هي الدراسة ٣٠، وهي دراسة عشوائية التوزيع، مزدوجة السرية، متعددة المراكز، ذات مجموعات متوازية، على مدى ٦ أسابيع، لغرض المقارنة بين كلوزابين وبين كلوربرومازين + بنزتروبين. وقد تضمنت الفئة المشاركة في الدراسة ٣١٩ مريضاً لديهم فصام مقاوم للعلاج، تتراوح أعمارهم بين ١٨-٦٠ سنة، وتتحقق فيهم معايير DSM-III للفصام المستعصي للعلاج. المرضى المؤهلون للمشاركة في الدراسة، تحدَّد لهم بالتوزيع العشوائي أن يتلقوا إما كلوزابين (حتى ٩٠٠ مجم/ يوم) أو كلوربرومازين + بنزتروبين (حتى ١٨٠٠ مجم/ يوم كلوربرومازين + ٦ مجم/ يوم بنزتروبين). تم تقييم الفاعلية باستخدام مقياس التقييم النفسي المختصر (BPRS)، ومقياس الانطباع الإكلينيكي العام (CGI)، ومقياس مشاهدات الممرضين لتقييم المرضى المحتجزين بالمستشفى (NOSIE-٣٠). عند نهاية ٦ أسابيع، كان كلوزابين متفوقاً بدرجة يُعتد بها على كلوربرومازين في جميع الأعراض "الموجبة" و "السالبة"، والأعراض العامة على مقياس BPRS (p < ٠,٠٠١)، باستثناء "هوس العظمة" و "إجمالي درجة BPRS". وقد أبدى كلوزابين تغيراً أعلى بدرجة يُعتد بها في مقياس CGI بالمقارنة مع كلوربرومازين ابتداء من الأسبوع ١ (p < ٠,٠٠١). وكان كلوزابين متفوقاً على كلوربرومازين في العوامل الستة جميعها على المقياس NOSIE-٣٠ وفي إجمالي الأرصدة سواء ابتداء من الأسبوع ١ أو ٢ (p < ٠,٠٥ إلى ٠,٠٠١). وكان كلوزابين متفوقاً بدرجة يُعتد بها إحصائياً في العوامل التالية على المقياس NOSIE، الكفاءة الاجتماعية، والاهتمام الاجتماعي، والهندام الشخصي، وإجمالي الأرصدة (p < ٠,٠٠١)، وكذلك التهيج والتأخر الحركي (p < ٠,٠٠١ و p < ٠,٠٥، على الترتيب).

دراسة إكلينيكية في مخاطرة السلوك الانتحاري المتكرر (التجربة InterSePT)

تم تقييم فاعلية كلوزابين في تقليل مخاطرة السلوك الانتحاري المتكرر في التجربة الدولية لمنع الانتحار (InterSePT)، وهي تجربة دولية، تطلعية، عشوائية التوزيع، مفتوحة العنوان، ذات مجموعات متوازية، للمقارنة بين كلوزابين وبين أولانزابين في مرضى الفصام أو مرضى الاضطراب الفصامي الوجداني (DSM-IV) الذين لديهم مخاطرة بتكرار السلوك الانتحاري، على مدى ٢٤ شهراً. إجمالي ٩٥٦ مريضاً تحدد لهم بالتوزيع العشوائي أن يتلقوا إما كلوزابين (ابتداء بالجرعة ٢٥ مجم/ يوم، تُزاد تدريجياً إلى ٢٠٠-٩٠٠ مجم/ يوم) أو أولانزابين (٥-٢٠ مجم/ يوم). وكان المقياس الأساسي للفاعلية هو الزمن المنقضي حتى (١) حدوث محاولة جادة للانتحار، وتشمل الانتحار المكتمل، أو (٢) دخول المستشفى بسبب مخاطرة انتحار وشيك (وتشمل زيادة مستوى المراقبة من جهة الانتحار للمرضى المحتجزين بالفعل في المستشفى)، أو (٣) اشتداد الميل للانتحار بدليل "التدهور الشديد" أو "التدهور الشديد جداً" عن خط البداية في المقياس CGI-SS-BP. أبدى كلوزابين تأثيراً علاجياً إجمالياً يُعتد به إحصائياً بالمقارنة مع أولانزابين في المقياس الأساسي للفاعلية (p = ٠,٠٣٩). وقد كان تأثير العلاج على الأحداث من النوع ١ (حدوث محاولة جادة للانتحار أو دخول المستشفى بسبب مخاطرة انتحار وشيك (وتشمل زيادة مستوى المراقبة) لصالح كلوزابين بدرجة يُعتد بها إحصائياً (p = ٠,٠٣١٦)، وكانت نسبة المخاطرة [نسبة الخطورة] ٠,٧٦ (فاصل الثقة ٩٥٪: ٠,٥٨، ٠,٩٨). كذلك فإن تأثير العلاج على الأحداث من النوع ٢ (اشتداد الميل للانتحار بدليل تغير ٧ نقاط على المقياس CGI-SS-BP ٦ أو ٧، أو التدهور الضمني في شدة الميل للانتحار بدليل التعرُّض لأحد الأحداث من النوع ١) كان لصالح كلوزابين بدرجة يُعتد بها إحصائياً (p = ٠,٠٣٨٨)، وكانت نسبة المخاطرة ٠,٧٨ (فاصل الثقة ٩٥٪: ٠,٦١، ٠,٩٩). وكانت الاحتمالية (الخطأ القياسي، SE) للتعرُّض لأحد الأحداث من النوع ١ والنوع ٢ أعلى في المرضى الذين تلقوا أولانزابين بالمقارنة مع المرضى الذين تلقوا كلوزابين في جميع الزيارات. عند الأسبوع ١٠٤، أبدت المجموعة التي تلقت كلوزابين احتمالية أقل بدرجة يُعتد بها إحصائياً للتعرُّض للأحداث من النوع ١ (٢٤٪ بالمقابلة مع ٣٢٪؛ فاصل الثقة ٩٥٪: ٢٪، ١٤٪) والنوع ٢ (٢٨٪ بالمقابلة مع ٣٧٪؛ فاصل الثقة ٩٥٪: ٢٪، ١٥٪).

بيانات الأمان غير الإكلينيكية

أظهرت البيانات قبل الإكلينيكية عدم وجود مخاطرة خاصة على البشر بناء على الدراسات التقليدية للأمان الدوائي، وسُمية الجرعة المتكررة، والسُمية الجينية، والقدرة على السرطنة (بشأن السُمية التناسلية، انظر تحت بند **النساء القادرات على الإنجاب، والحمل، والإرضاع، والخصوبة**).

القدرة على التطفير

ثبت أن كلوزابين و/أو مئيضاته خال من السُمية الجينية عند فحصه من جهة تحريض الطفرات الجينية، والزيغ الكروموسومي، والتلف الابتدائي في DNA في نطاق من اختبارات القدرة على التطفير في زجاجيات المختبر. كذلك لم يُشاهَد أي نشاط متعلق بالسُمية الجينية في الجسم الحي (اختبار النواة الدقيقة للنخاع العظمي في الفئران).

السرطنة

في الجرذان سبراج- داولي (CD) التي تم إعطاؤها الدواء في الطعام على مدى سنتين، أظهرت الجرعات القصوى التي يمكن تحملها وهي ٣٥ مجم/ كجم في اليوم، أن كلوزابين ليست لديه قدرة على السرطنة. كذلك لم يتم الحصول على أي دليل على حدوث آثار مسببة للأورام في دراستين في الفئران تشارلس ريفر (CD) التي تم إعطاؤها الدواء في الطعام على مدى ١,٥ سنة. في الدراسة الأولى، تم إعطاء مستويات جرعة بالفم تصل إلى ٦٤ مجم/ كجم في اليوم للذكور، وتصل إلى ٧٥ مجم/ كجم في اليوم للإناث، على الترتيب. في الدراسة الثانية، كانت أعلى جرعة لكلا الجنسين ٦١ مجم/ كجم في اليوم.

السُمية التناسلية

لم تُشاهَد أي سُمية للأجنة أو قدرة على المسخ من جانب كلوزابين في الجرذان أو الأرانب مع جرعات يومية بالفم تصل إلى ٤٠ مجم/ كجم. في ذكور الجرذان التي تلقت نفس الجرعات لمدة ٧٠ يوماً قبل التزاوج، لم تتأثر الخصوبة.
في إناث الجرذان، لم تتأثر الخصوبة بشكل مناوئ وكذلك تطور الذرية قبل وبعد الولادة عند إعطائها كلوزابين بالفم قبل التزاوج (بجرعة تصل إلى ٤٠ مجم/ كجم في اليوم). عندما تم إعطاء الجرذان نفس الجرعات أثناء الجزء الأخير من الحمل وأثناء الإرضاع، انخفضت معدلات بقاء الذرية من الأمهات المرضعة، وكانت الذرية مُفرطة النشاط. غير أنه لم يحدث تأثير دائم على تطور الذرية بعد الفطام.

اللاتوافقات

غير منطبقة.

التخزين

يُحفَظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٣٠°م.
لا ينبغي استعمال ليبونكس بعد تاريخ انتهاء الصلاحية المحدد بالعلامة "EXP" على العبوة.
يجب حفظ ليبونكس بعيداً عن مرأى ومتناول أيدي الأطفال.

تعليمات خاصة بالاستعمال والتداول

أي جزء غير مُستعمل من المستحضر أو أي نفايات يجب التخلص منها وفقاً للمتطلبات المحلية.

الصانع

انظر العلبة الخارجية.

النشرة الدولية المرفقة بالعبوة

معلومات صادرة في: فبراير ٢٠١٣

(م) = علامة تجارية مسجلة

نوفارتس فارما شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرِّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب